

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff)
an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG
DER AKUTEN WIRKUNGEN VON
METOPROLOL, MEPINDOLOL UND
PLACEBO AUF DEN KOHLENHYDRAT-
UND FETTSTOFFWECHSEL WÄHREND
UND NACH ERGOMETRISCHER
BELASTUNG FREIWILLIGER,
GESUNDER VERSUCHSPERSONEN**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Krüger, Elisabeth
aus Berlin

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546618_0011

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff)
an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg

Vergleichende Untersuchung der akuten Wirkungen von
Metoprolol, Mepindolol und Placebo auf den Kohlenhydrat-
und Fettstoffwechsel während und nach ergometrischer
Belastung freiwilliger, gesunder Versuchspersonen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Krüger, Elisabeth
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Stoboy

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 5. August 1983

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung

1. Historischer Überblick	5
2. Das adrenerge System	7
3. Pharmakologie der beta-Rezeptorenblocker	15
4. Fragestellung	19

II. Methodik

1. Kollektiv	21
2. Bestimmung der Körperzellmasse	23
3. Versuchsaufbau	25
4. Substanzen	28
5. Laborbestimmungen	30
a) Herzfrequenz, Blutdruck, Druck-Frequenz-Produkt	30
b) EKG	30
c) Glucose	31
d) Lactat	32
e) Freies Glycerin	32
f) Freie Fettsäuren	33
g) Insulin	34
h) Wachstumshormon (hGH)	35
i) Cortisol	36
j) Prolaktin	36
k) Statistik	37

III. Ergebnisbeschreibung

1. Blutdruckverhalten	39
2. Herzfrequenz	44
3. Druck-Frequenz-Produkt	46
4. Glucose	48
5. Lactat	52
6. Freies Glycerin	54

	<u>Seite</u>
7. Freie Fettsäuren	62
8. Insulin	67
9. hGH	69
10. Cortisol	77
11. Prolaktin	79
 IV. <u>Diskussion</u>	
1. Hämodynamische Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Druck-Frequenz-Produkt)	89
2. Fettstoffwechsel (Freies Glycerin, Freie Fettsäuren)	90
3. Kohlenhydratstoffwechsel (Glucose, Lactat)	92
4. Glucoregulatorische Hormone (Insulin, hGH, Cortisol, Prolaktin)	94
 V. <u>Zusammenfassung</u>	100
 VI. <u>Tabellen</u>	103
 VII. <u>Literaturverzeichnis</u>	142

I. Einleitung

1. Historischer Überblick:

Bereits am Ende des vorigen Jahrhunderts, als es zur anatomischen und physiologischen Abgrenzung des autonomen Nervensystems kam, gelang es DALE 1897, die Adrenalinumkehr nach Gabe von Mutterkornalkaloiden nachzuweisen: die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins wurde durch die Vormedikation mit Ergotalkaloiden, die selektiv die peripheren Nervenendigungen der Vasokonstriktoren hemmen, aber die cardialen Sympathikuseffekte nicht beeinflussen, verhindert.

Neun Jahre später übertrug DALE das im Jahre 1905 von LANGLEY und PAUL EHRLICH entwickelte Rezeptorkonzept auf das adrenerge System (21), nach dem jede pharmakologisch wirksame Substanz zwei voneinander getrennte funktionelle, nämlich eine "haptophore" und eine "actophore", Gruppen besitzt, wobei der zweiten die spezifischen Wirkungen auf das Erfolgsorgan zuzuordnen sind (64). Doch die in der folgenden Zeit von CANNON und ROSENBLUETH entwickelte Hypothese, die die unterschiedlichen Wirkungen des sympathischen Nervensystems auf die Existenz zweier unterschiedlicher Überträgerstoffe zurückzuführen versuchte (18), drängte diese Überlegungen in den Hintergrund.

In seiner 1948 veröffentlichten Studie formulierte dann AHLQUIST erstmalig das alpha-, beta-Rezeptorenkonzept der adrenergen Übertragung, das der physiologischerweise durch Adrenalin und Noradrenalin bewirkten Stimulierung der alpha-Rezeptoren vasokonstriktorische Wirkung und der Stimulierung der beta-Rezeptoren eine Steigerung der Herzfrequenz sowie der myocardialen Kontraktionskraft, Broncho- und Vasodilatation zuschreibt (2).

Als erste Substanz, die selektiv die beta-Rezeptoren zu blockieren vermag, wurde 1958 von POWELL und SLATER das Dichlorisoproterenol dargestellt (85). Neben der Bestätigung dieses Befundes stellten MORAN und PERKINS einen beta-adrenergen Eigeneffekt dieser Substanz fest (77).

Experimentelle Studien im Rahmen der Abwandlung des Dichlorisoproterenolmoleküls führten zur Vorstellung des Pronethalols 1962 als erstem unter dem Namen Alderlin^R kommerziell erhältlichen beta-Rezeptorenblocker (9). Da während der klinischen Vorarbeiten und ersten Therapieversuche eine karzinogene Wirkung bei Mäusen festgestellt wurde (83), wurde es durch das ebenfalls bei ICI (Imperial Chemical Industries) entwickelte Propranolol ersetzt. Beide Substanzen fanden zunächst ihre Anwendung bei der Therapie von Arrhythmien sowie der Angina pectoris. 1964 wies PRICHARD auf die antihypertensive Wirkung der beta-Rezeptorenblocker hin (86). LANDS et al. schlugen 1967 eine weitere Modifikation des Konzeptes von AHLQUIST vor, da bei einer Reihe von Sympathomimetika unterschiedliche Wirkungsspektren beobachtet worden waren. Es erfolgte eine Differenzierung in beta₁-Rezeptoren, die mit Steigerung der myocardialen Kontraktilität und der cardialen Erregungsbildung sowie in beta₂-Rezeptoren, die mit Tonusverminderung der glatten Muskulatur der Gefäße, des Bronchialtraktes und des Uterus auf Stimulierung antworten (62).

Seit 1967 wurden weitere Substanzen mit beta-Rezeptorenblockierenden Eigenschaften und unterschiedlichen pharmakologischen Charakteristika eingeführt, auf deren Systematik im folgenden eingegangen wird.

2. Das adrenerge System:

Zwei Mechanismen ermöglichen dem Organismus eine abgestufte Anpassung an die ergotrope Reaktionslage: zum einen die Aktivität noradrenerger Neurone, die über die Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin unmittelbar an den Effektorzellen eine lokale sympathisch-noradrenerge Feinregulation bewirken, zum anderen die direkte Freisetzung der Katecholamine des Nebennierenmarkes in die Blutbahn, wodurch alle mit sog. adrenergen Rezeptoren ausgestatteten Zellen auf humoralem Weg aktiviert werden. In den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes werden Adrenalin und Noradrenalin im Verhältnis von ca. 4:1 gespeichert, wohingegen im noradrenergen Terminalretikulum, dem Ort der Synthese, Speicherung und Freisetzung des Neurotransmitters, ausschließlich Noradrenalin gebildet bzw. freigesetzt wird (33, 100).

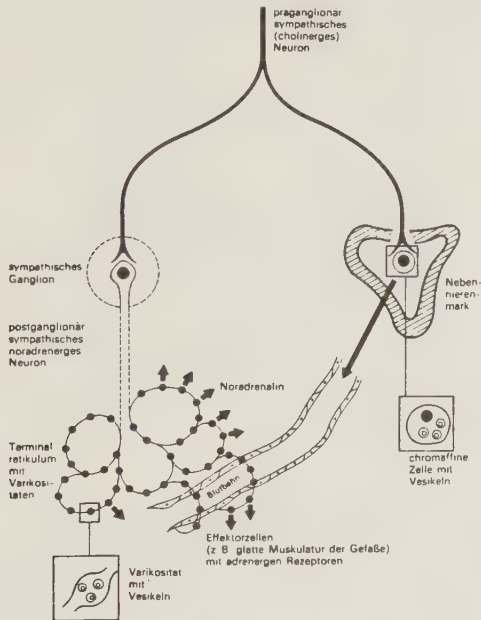


Abb. 1

Schematische Darstellung des sympatho-adrenergen Systems (Aus: Fort, W.; Henschler, D.; Rummel, W; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Mannheim, 1975; 106)

Nach der Aufnahme von Tyrosin aus der Blutbahn in die noradrenergen Nervenendigungen bzw. in das Nebennierenmark beginnt die Kette der enzymatischen Reaktionen, die die Biosynthese der beiden physiologischen sympathischen Überträgerstoffe Noradrenalin und Adrenalin vermitteln. Die Tyrosinhydroxylase hydroxyliert das Tyrosin zu 3,4-Dihydroxyphenylalanin (Dopa), welches anschließend mittels der Dopadecarboxylase zu 3,4-Dihydroxyphenyläthylamin (Dopamin) decarboxyliert wird. Dieses wird über einen aktiven Transportmechanismus in die Vesikel eingeschleust und dort selbst durch die Dopamin- β -hydroxylase in Noradrenalin umgewandelt. Nur im Nebennierenmark erfolgt im Anschluß die Methylierung zu Adrenalin durch die Phenyläthanolamin-N-methyltransferase.

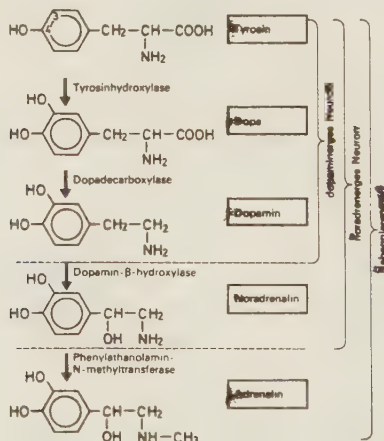


Abb. 2

Synthese von Noradrenalin und Adrenalin

(Aus: Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Mannheim, 1975; 107)

Die Speicherung von Adrenalin und Noradrenalin erfolgt in granulärer Form in den Zellen des Nebennierenmarkes bzw. in den postganglionären Nervenendigungen. Das intraneuronale Noradrenalin wird - ermöglicht durch einen Mg^{2+} und ATP abhängigen aktiven Transportmechanismus - nahezu vollständig vesikulär gespeichert und infolge einer Depolarisation dieses Neurons in den synaptischen Spalt freigesetzt, allerdings rasch wieder inaktiviert, so daß die noradrenerge Reaktion weitgehend lokal begrenzt bleibt. Zu 90 % wird das Noradrenalin mittels eines aktiven Transportmechanismus wieder in die präsynaptische Endigung aufgenommen und erneut vesikulär gespeichert. Der restliche Anteil der freigesetzten Katecholamine wird zum Teil von den Erfolgsorganen aufgenommen und überwiegend in metabolisierter Form mit dem Harn ausgeschieden. Dieser enzymatische Abbau führt über eine Methylierung mittels der Katechol-O-Methyltransferase (COMT) und eine sich anschließende oxydative Desaminierung durch die Monoaminoxidase (MAO) zur Vanillin-Mandelsäure (3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure) als Hauptmetaboliten.

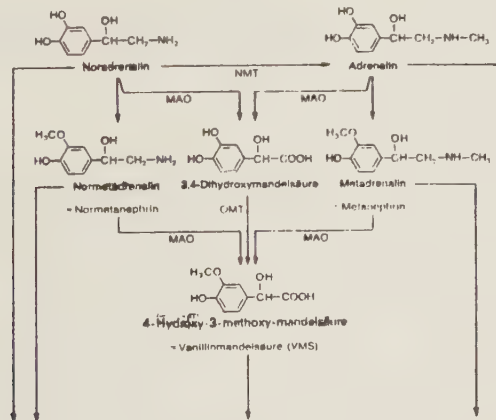


Abb. 3

Abbau von Adrenalin und Noradrenalin

(Aus: Siegenthaler, W., Hrsg.; Klinische Pathophysiologie, Stuttgart, 1975; 363)

Wirkungsqualitäten der Katecholamine:

Unterschiedliche Empfindlichkeitsmuster gegenüber einer Reihe von sympathikomimetischen Aminen charakterisieren das von AHLQUIST entwickelte alpha-, beta-Rezeptorenmodell. Adrenalin und Noradrenalin stimulieren den alpha-Rezeptor am stärksten, Isoprenalin dagegen am wenigsten. Dagegen wird der beta-Rezeptor in absteigender Wirkungsstärke von Isoprenalin, Adrenalin und Noradrenalin angeregt (75).

Die relative Affinität zu den alpha-Rezeptoren nimmt bei den direkt wirkenden Sympathikomimetika aus der Gruppe der ringhydroxylierten Phenyläthanolaminderivate mit zunehmender Größe des Substituenten an der Aminogruppe ab, die relative Affinität zu den beta-Rezeptoren zu (33).

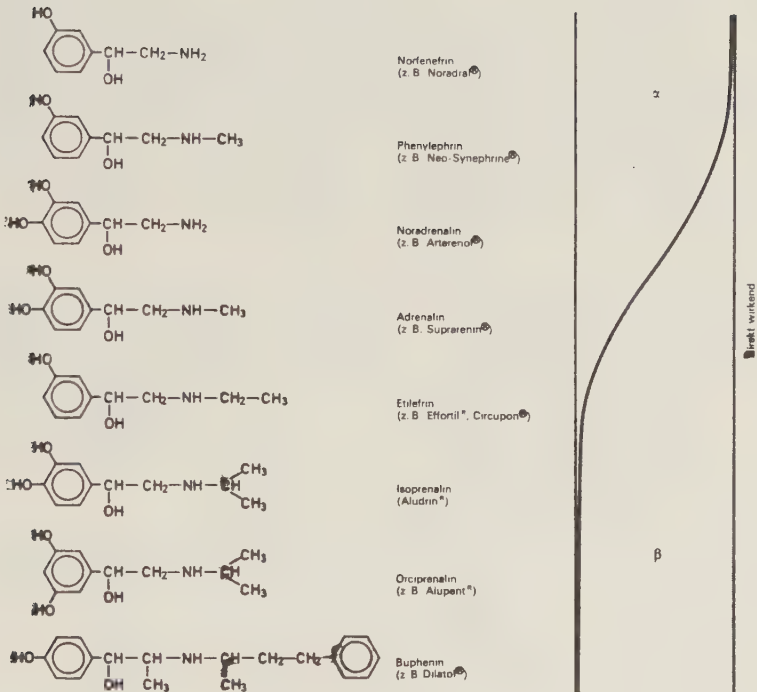


Abb. 4

Struktur-Wirkungsbeziehungen von Sympathikomimetika

(Aus: Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Mannheim, 1975; 110)

Wirkungsvermittlung:

Die Bindung der Katecholamine mit dem spezifischen beta-Rezeptor der Zellmembran führt zur Aktivierung des membran-gebundenen Enzyms Adenylcyclase, das die Bildung von 3',5'-cAMP aus ATP katalysiert. Das cyclische AMP seinerseits be-

wirkt in seiner Funktion als "second messenger" eine Aktivierung von Proteinphosphokinasen, die ihrerseits nachgeschaltete Enzyme in ihre aktive Form überführen. So kommt es durch diesen kaskadenartigen Aktivierungsmechanismus, der z. B. die Lipolyse über eine Aktivierung der Triglyceridlipasen und die Glykogenolyse über eine Aktivierung der Phosphorylasen erhöht, zur spezifischen Antwort der Effektorzelle auf die adrenerge Stimulation (12, 25, 103).

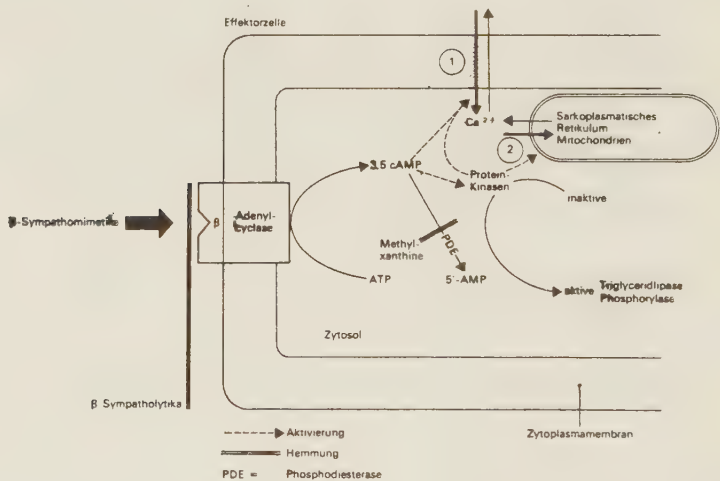


Abb. 5

Biochemische Wirkung von beta-Sympathikomimetika

(Aus: Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Mannheim, 1975; 111)

Die Reaktion eines Effektororgans hängt von seiner Ausstattung mit den verschiedenen adrenergen Rezeptorarten ab. Die nachfolgende Abbildung zeigt die unterschiedliche Verteilung von alpha- und beta-Rezeptoren im Organismus:

Erfolgsorgane	Adrenerge Impulse ¹		Cholinerge Impulse ²		Erfolgsorgane	Adrenerge Impulse ¹		Cholinerge Impulse ²	
	Recep-tortyp	Reaktionen	Reaktionen			Recep-tortyp	Reaktionen	Reaktionen	
<i>Auge</i> Musculus radialis, Iris Spinotermuskul., Iris Ciliarmuskel	α β	Kontraktion (Mydriase) ++ Relaxation für Fernsicht	Kontraktion (Miose) +++ Kontraktion für Nahsicht +++		<i>Hornblase</i> Detrusor Trigonus und Sphinkter	β α	Relaxation (gewöhnlich) + Kontraktion ++	Kontraktion +++ Relaxation ++	
<i>Herz</i> Sinusknoten	β^3	Anstieg der Herzfrequenz ++	Abfall der Herzfrequenz; vagal induzierter Stillstand +++		<i>Uterus</i> Motilität und Tonus	α, β	Zunahme (gewöhnlich)	Zunahme(?) Variable ⁹	
Vorhöfe	β^3	Anstieg der Kontraktilität und der Leitungsgeschwindigkeit ++	Abfall der Kontraktilität und Leitungsgeschwindigkeit ++ Abfall von Leitungsgeschwindigkeit; A-V-Block ++		<i>Sexualorgane, Mann</i> Haut Pilo motoren Schweißdrüsen Milchkapsel	α α α, β	Kontraktion ++ Lokalisierte Sekretion ¹⁰ + Kontraktion +++ ; Relaxation +	Erlektion ++++	Allgemeine Sekretion +++
A-V-Knoten	β^3	Anstieg von Automatismus und Leitungsgeschwindigkeit ++	Geringer Abnahme der Kontraktilität wird von einzelnen Untersuchern angenommen		<i>Nebenierenmark</i>				Sekretion von Epinephrin und Norepinephrin
His-Purkinje-System	β^3	Anstieg der Kontraktilität, der Leitungsgeschwindigkeit, des Automatismus und der Frequenz idioventriculärer Schrittmacher			<i>Leber</i>	β	Glykogenolyse, Glukoneogenese etc. +++	Glykogensynthese +	
Ventrikel	β^3	+++			<i>Pankreas</i> Acini Inseldrüsen (β -Zellen)	α α β	Verminderte Sekretion + Verminderte Sekretion ++ Verstärkte Sekretion +	Sekretion ++	
<i>Arterien</i> Coronarien Haut und Schleimhäute Skelettmuskel Gehirn Lunge Bauchgeweide; Niere	α, β α α, β α α, β α, β	Konstriktion ++; Erweiterung ⁴ ++ Konstriktion +++ Konstriktion ++; Erweiterung ++ Konstriktion gering Konstriktion ++; Erweiterung ⁴ ++ Konstriktion +++; Erweiterung ⁶ ++ Konstriktion +++	Erweiterung ⁴ ++ Erweiterung ⁵ ++ Erweiterung ⁷ ++ Erweiterung ³ ++ Erweiterung ⁵ ++		<i>Fettzellen</i>	β	Lipolyse +++		
Speicheldrüsen	α	Konstriktion +++	Erweiterung ++		<i>Speicheldrüsen</i>	α β	Kalium und Wasseresekretion ¹¹ + Amylase-Sekretion +	Kalium und Wasseresekretion +++	
<i>Venen</i> ¹²	α	Konstriktion ++			<i>Tränendrüsen</i>			Sekretion +++	
<i>Lunge</i> Bronchialmuskel Bronchioldrüsen	β	Relaxation + Hemmung(?)	Kontraktion ++ Stimulation +++		<i>Nasopharyngealdrüsen</i>	β	Melatoninsynthese	Sekretion ++	
<i>Magen</i> Motilität und Tonus Sphinkteren Sekretion	β α	Abnahme (gewöhnlich) ⁹ + Kontraktion (gewöhnlich) + Hemmung(?)	Zunahme +++ Relaxation (gewöhnlich) + Stimulation +++		<i>Epiphyse</i>				
<i>Darm</i> Motilität und Tonus Sphinkteren Sekretion	α, β α	Abnahme ⁸ + Relaxation (gewöhnlich) + Hemmung(?)	Zunahme +++ Relaxation (gewöhnlich) + Stimulation ++						
<i>Gallenblase und Gallengänge</i>		Relaxation +	Kontraktion +						

Angesichts unterschiedlicher Empfindlichkeitsmuster gegenüber einer Reihe sympathikomimetischer Überträgerstoffe wurde in den sechziger Jahren von LANDS et al. eine weitere Modifizierung des von Ahlquist entworfenen alpha-, beta-Rezeptorenmodells vorgeschlagen, das die beta-Rezeptoren in sog. beta₁- und beta₂-Rezeptoren unterteilt. Danach werden die Steigerung der cardialen Chrono-, Dromo- und Inotropie sowie der Lipolyse über beta₁-Rezeptoren, die Tonusabnahme der glatten Muskulatur der Gefäße, des Bronchialtraktes und des Uterus über beta₂-Rezeptoren vermittelt (62). Obwohl auch diese Unterteilung noch eine erhebliche Vereinfachung darstellt, ist zur Zeit eine über die von LANDS angegebene weiterreichende Differenzierung ohne praktische Bedeutung (4).

Die metabolischen Effekte der Katecholamine in den einzelnen Geweben sind der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

Organ	Metabolischer Effekt	Rezeptor
Leber	Steigerung der Glykogenolyse Steigerung der Gluconeogenese	α , β
Fettgewebe	Steigerung der Lipolyse	β
Herzmuskel	Steigerung der Glycogenolyse Steigerung der Lipolyse	β
Skelettmuskel	Steigerung der Glycogenolyse	β
Glatte Muskel	Steigerung der Glycogenolyse	β
Pancreas		
β - Zellen	Hemmung der Insulinsekretion Stimulierung der Insulinsekretion	α β
α - Zellen	Stimulierung der Glucagonsekretion	α
Niere	Steigerung der Reninsekretion	β
Hypophyse	hGH-Sekretionssteigerung hGH-Sekretionshemmung	α β

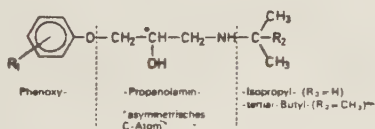
Tab. 2 Stoffwechseleffekte der Katecholamine
(mod. n. WAAL-MANNING (107))

Diese metabolischen Effekte lassen sich jedoch nicht eindeutig auf eine beta-Rezeptorenspezies zurückführen, es ist vielmehr davon auszugehen, daß alle Organe mit den verschiedenen Rezeptoren besetzt sind und sich nur in der relativen Dichte der einzelnen Rezeptortypen unterscheiden. Nach neueren Untersuchungen ergibt sich die Vermutung, daß nicht nur die Zahl der adrenergen Rezeptoren sondern auch die Relation zwischen den einzelnen Rezeptorarten keine Konstanten darstellen, da sie von Zellreifung und Zellalter (53) sowie von circadianen Rhythmen (56) abhängig sind.

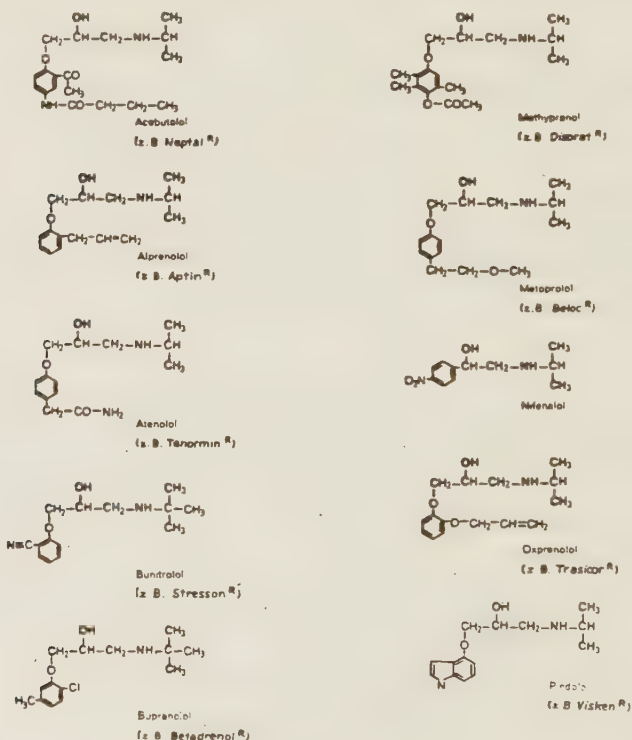
3. Pharmakologie der beta-Rezeptorenblocker:

Substanzen, die die typischen, über beta-Rezeptoren vermittelten Reaktionen kompetitiv und reversibel hemmen, werden definitionsgemäß als beta-Rezeptorenblocker bezeichnet (74). Danach besitzen diese Stoffe eine definierte Affinität zum adrenergen beta-Rezeptor, die zu einer konzentrationsabhängigen Verdrängung des Agonisten vom beta-Rezeptor führt.

Die beta-Rezeptorenblocker sind durch eine immer weitergehende Abwandlung des Dichlorisoprenalin-Moleküls entstanden und somit länger, stärker und spezifischer wirksam geworden. Ihre chemische Grundstruktur läßt sich auf die Formel eines N-alkylierten Phenoxypropanolamins zurückführen (33).



Die Stärke sowohl der spezifischen, beta-sympatholytischen Wirkung als auch der beta-sympathomimetischen Eigenwirkung sowie der unspezifischen "Membranwirkungen" sind durch die unterschiedliche Substitution an der Phenoxygruppe, R₁, bestimmt. Über die Affinität zum Rezeptor entscheidet die Stellung der Hydroxylgruppe am asymmetrischen C-Atom. Nur die linksdrehenden (-)-Formen zeigen eine spezifische, beta-Rezeptoren-blockierende Wirkung, wohingegen die unspezifischen, insbesondere die membranstabilisierende, Wirkungen bei beiden optischen Isomeren gefunden werden (43). In der praktischen Therapie kommen nur Racemate zur Anwendung.



Tab. 3

Strukturformeln von beta-Rezeptorenblockern

(Aus: Lydtin, H.; Lohmöller, G.; Beta-Rezeptorenblocker, Lugano, 1977; 25)

Die einzelnen beta-Sympathikolytika unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften zum Teil erheblich: Nur die nicht hydrophilen Substanzen werden nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, nach 1 - 3 Stunden werden die maximalen Plasmaspiegel erreicht, die Bioverfügbarkeit schwankt zwischen 10 und 100 % der applizierten Dosis, die Eliminationshalbwertszeit zwischen 2 und 13 Stunden. Die hydrophilen Substanzen werden überwiegend über die Nieren ausgeschieden, die lipophilen dagegen in der Leber metabolisiert (75). Bei allen beta-Rezeptoren-Blockern findet sich eine längere Wirkungsdauer, als sich aufgrund der pharmakokinetischen Halbwertszeit erwarten läßt, wie z. B. beim Propranolol: Eliminationshalbwertszeit 4 Std., pharmakologische Halbwertszeit 10,5 Std. (30).

Folgende pharmakodynamische Kriterien dienen zur Beurteilung eines beta-Rezeptoren-Blockers:

- a) die sympathomimetische Eigenwirkung (intrinsic sympathetic activity = ISA), die sich aus einem partiellen Agonismus bestimmter β -Sympatholytika ergibt, bei höherer Dosierung nachweisbar ist, jedoch nicht bei hoher adrenerger Stimulation und bei der therapeutischen Anwendung dieser Substanzen unbedeutend wird.
- b) die unspezifische Membranwirkung, unter der die lokal-anästhetische, chinidinartige und cardiodepressive Wirkungskomponente einzelner β -Rezeptoren-Blocker zusammengefaßt werden. Auch ihr scheint im therapeutischen Dosierungsbereich keine besondere Bedeutung zuzukommen, doch ist sie bei der Diskussion des arrhythmischen Potentials dieser Substanzgruppe zu berücksichtigen (63).
- c) die Kardioselektivität, die durch eine besondere Affinität einer Reihe von β -Sympathikolytika zu den am Herzen besonders dicht lokalisierten β_1 -Rezeptoren gekennzeichnet ist.

- d) die Halbwertszeit, die von den chemischen und physikalischen Eigenschaften der einzelnen β -Rezeptoren-Blocker bestimmt wird. Die lipophilen Substanzen unterliegen nach der Passage durch die V. portae unmittelbar im Anschluß an die Resorption dem sog. first pass-Effekt durch die Leber, wohingegen die hydrophilen Präparate bevorzugt renal eliminiert werden und somit vom first-pass-Effekt verschont bleiben.

Aus dem kompetitiven Antagonismus der über adrenerge beta-Rezeptoren vermittelten sympathischen Aktivität ergeben sich folgende Indikationen für die Stoffgruppe der beta-Rezeptoren-Blocker:

- a) hyperdynamie Formen der funktionellen kardiovaskulären Störungen (60).
- b) Hypertonie (als Mittel der ersten Wahl bei leichteren Hochdruckformen jüngerer Patienten mit erhöhtem Herzminutenvolumen) (75)
- c) coronare Herzkrankheit (primäre und sekundäre Infarktprophylaxe (75)
- d) tachycarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen (75)
- e) Hyperthyreose und thyreotische Krise (75)

Eine Ausweitung des Anwendungsbereiches auf die Therapie der obstruktiven Kardiomyopathie, des akuten Myokardinfarktes, des Glaukoms, der Migräne sowie von Angstsyndromen, Psychosen, Entzugssyndromen und Tremor ist zur Zeit noch umstritten (4, 75).

Die Nebenwirkungen, die bei der Therapie mit beta-Sympathikolytika auftreten, lassen sich unterteilen in unerwünschte pharmakologische Wirkungen und unspezifische Begleiteffekte. Zu den ersteren sind u.a. zu zählen:

Herzinsuffizienz

Extreme Bradykardie

Hypotonie

AV-Block

Reduzierung der peripheren Durchblutung

Erhöhung des Atemwegswiderstandes

abdominelle Krämpfe, Diarrhöen

Hypoglykämie (bei insulintherapierten Diabetikern)

Verschlechterung der Glucosetoleranz (bei Nichtdiabetikern)

Als Begleiteffekte, die nicht oder nicht sicher mit der pharmakologischen Wirkung zusammenhängen, sind zu nennen:

Schlaflosigkeit, Depression, lebhafte Träume, Muskelkrämpfe
Agranulozytose, Thrombopenie

Urticaria, Alopezie, oculo-cutanes-Syndrom

Verschlechterung der Nierenfunktion

Von ausschlaggebender Bedeutung sind dabei die vaskulären, kardialen und bronchialen Funktionsstörungen, wohingegen die metabolischen und hormonellen Veränderungen, die durch die Inhibition der über die Katecholamine vermittelten Stoffwechselvorgänge bedingt sind, seltener zu schweren metabolischen, insbesondere den Kohlenhydratstoffwechsel betreffenden, Störungen führen.

4. Fragestellung:

Angesichts der Tatsache, daß das Hauptgewicht des therapeutischen Einsatzes beta-Rezeptoren-blockierender Substanzen im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen liegt, die oft mit Hypertonie, Arteriosklerose, koronarer Herzkrankheit verknüpft sind, stellt sich die Frage, ob diese durch die metabolischen Effekte der beta-Rezeptorenblockade nicht ungünstig beeinflusst werden können. Insbesondere interessiert

nun, ob die schon bei Kurzzeittherapie nachgewiesenen Anstiege von VLDL und TG (54) auch bei Langzeitbehandlung fortbestehen und ob hierdurch das Arterioskleroserisiko verstärkt werden kann. Es interessierte deshalb auch bei dieser Untersuchung, ob belastungsbedingte, wie z.B. durch körperliche Betätigung hervorgerufene Veränderungen durch beta-Rezeptorenblockade verstärkt bzw. überhaupt negativ oder positiv beeinflusst werden können. Hierbei kam es darauf an, herauszufinden, ob Unterschiede im Stoffwechselverhalten durch die sog. cardio- resp. nicht-cardio-selektive beta-Rezeptorenblockade ausgelöst werden. Um zu diesem Problem Stellung nehmen zu können, führten wir in dieser Studie bei stoffwechselgesunden Probanden eine mittlere ergometrische Belastung von 20 min Dauer einmal ohne Vormedikation sowie nach kardioselektiver und nicht selektiver β -Rezeptorenblockade durch und verglichen die jeweiligen Auswirkungen auf den Kohlenhydrat-, den Fettstoffwechsel sowie die hormonelle Regulation der Glucosehomöostase.

Dabei untersuchten wir, ob nach in hämodynamischer Hinsicht annähernd äquipotenter Medikation mit dem kardioselektiven β -Rezeptorenblocker Metoprolol bzw. mit dem nicht-kardioselektiven β -Sympathikolytikum Mepindolol Unterschiede im Verhalten

- a) des Lactats, der Glucose
- b) des Freien Glycerins sowie der Freien Fettsäuren und
- c) der Insulin-, der Wachstumshormon-, der Cortisol- und der Prolactininkretion

auftraten. Verglichen wurden diese Ergebnisse mit denen nach Gabe von Placebo.

II. Methodik

1. Testkollektiv:

Zwölf freiwillige Probanden, zum größten Teil Medizinstudenten, und zwar je sechs Frauen und sechs Männer im Alter von 19 bis 29 Jahren (im Mittel 24 Jahre), wurden in die Studie aufgenommen. Die Probanden waren, wie eine gründliche internistische Voruntersuchung eines neutralen Facharztes bestätigte, gesund.

Es wurde jeweils eine umfassende Anamneseerhebung sowie eine gleichartige physikalische Untersuchung durchgeführt; kardiovaskuläre Leiden konnten durch Messung der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdrucks und Ableitung eines Ruhe-EKGs, manifeste Erkrankungen der übrigen inneren Organe oder der Stoffwechselsysteme durch laborchemische Bestimmungen ausgeschlossen werden. Im einzelnen erfolgte eine Abklärung folgender Parameter: Serumelektrolyte, GPT, GOT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin ges., Amylase, Harnsäure, Stickstoff, Harnstoff, Kreatinin, Triglyzeride, Cholesterin, Glucose, Elektrophorese, Blutbild und Urinstatus.

Alle Probanden hatten nach umfangreicher Aufklärung über Art, Umfang und Zielsetzung dieser Untersuchung ihr Interesse daran bekundet und schriftlich ihr Einverständnis an der Teilnahme erklärt.

Körpermaße

Für die ergometrische Belastung wurde das Körpergewicht (KG), speziell die Zellmasse (CM) zugrunde gelegt. Die Daten für das Körpergewicht, die Körpergröße (KL) und die Zellmasse sind in Tab. 4 aufgelistet. Im Durchschnitt waren die 12 Testpersonen 1,74 m groß und wogen 65,8 kg mit einer mittleren prozentualen Abweichung von dem nach Broca ermittelten

II. Methodik

1. Testkollektiv

Nr.	Name	Geschlecht (1=m, 2=f)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (m)	Alter (Jahre)	Normalgewicht (kg)	Abweichung vom Normalgewicht (%)	Zellmasse (kg)	ergometrische Belastung (Watt)
1	R.B.	1	78	1,85	23	85	- 8,2	34,6	115
2	B.B.	1	76	1,87	29	87	-12,6	40,1	130
3	T.B.	1	78	1,79	24	79	- 1,3	39,3	130
4	E.G.	2	52	1,70	25	70	-25,7	18,6	60
5	Br.G.	2	53	1,58	23	58	- 8,6	20,2	65
6	Be.G.	2	53	1,59	23	59	-10,2	22,8	75
7	H.K.	2	66	1,72	28	72	- 8,3	24,4	80
8	H.L.	1	71	1,81	19	81	-12,3	36,9	120
9	J.L.	1	66	1,74	22	74	-10,8	33,2	110
10	B.N.	1	74	1,79	24	79	- 6,3	35,6	115
11	S.P.	2	58	1,72	24	72	-19,4	19,8	65
12	E.P.	2	64	1,74	25	74	-13,5	28,1	90

Tab. 4

Normalgewicht von -11,4 %. Es wurde bei ihnen im Mittel eine Zellmasse von 29,5 kg mit der unter II.2. zu beschreibenden Methode gemessen.

2. Bestimmung der Zellmasse:

Angesichts der während der Planungsphase des Versuchsaufbaues durchgeführten Überlegung, auch weibliche Personen als Probanden in die Untersuchungsreihe miteinzubeziehen, um damit eine größere Aussagekraft zu erzielen, wurde das Problem einer sinnvollen Bezugsgröße für die Standardisierung der körperlichen Belastung deutlich. Es sollte eine interindividuell möglichst adäquate Stoffwechselbelastung resultieren, die aufgrund unterschiedlicher Konstitution und Trainingszustände die Wahl des Körpergewichtes als Bezugsgröße als obsolet erscheinen ließ. Stattdessen bot sich die fettfreie Körpermasse (lean body mass) LBM an, die sich schon früher bei metabolischen Untersuchungen als günstig erwiesen hat (91).

Es ist davon auszugehen, daß das Fettgewebe praktisch kein Kalium enthält, so daß die fettfreie Körpermasse sich als eine Funktion des Gesamtkörperkaliums darstellen läßt (91, 31, 13, 55). Da im Körper das natürliche Ion K^{40} in einer konstanten Relation (0,0119 %) zum K^{39} vorkommt (55), kann mit Hilfe eines Szintillationszählers der Gehalt an K^{40} im Organismus bestimmt und das austauschbare Gesamtkalium gerechnet werden. Diese Methode korreliert gut mit anderen Methoden zur Bestimmung der Gesamtkörper-Muskelmasse und des Körperfettgehaltes (31, 91). Aus der Differenz zwischen Körpergewicht und fettfreier Körpermasse LBM berechnete FORBES zunächst den Fettgehalt des Körpers. Ausgangswert für die Berechnung der LBM ist der durchschnittliche Kalium-Gehalt von 68,1 mVal/kg LBM (31). Danach gilt:

$$\text{LBM} = \frac{\text{gemessenes Kalium-ges.}}{68,1} \times \text{KG}$$

Bei bekannter LBM und geschätztem Extrazellulärraum ECF kann nach BURMEISTER die Körperzellmasse CM berechnet werden (14):

$$\text{CM} = \frac{\text{LBM} - \text{ECF}}{1,1}$$

Die aus Normogrammen ablesbare Körperoberfläche SA dient zur Berechnung des Extrazellulärraumes unter Anwendung folgender Formel:

$$\text{ECF} = 6,04 \times \text{SA}$$

Somit läßt sich, wie folgt, eine lineare Beziehung zwischen der Körperzellmasse und der fettfreien Körpermasse darstellen:

$$\text{CM} = \frac{\text{LBM} - 6,04 \text{ SA}}{1,1}$$

Die Gesamtkörperzellmasse CM jedes Probanden diene als Bezugsgröße für die Standardisierung der ergometrischen Belastung. Zur Kleinhaltung des Meßfehlers erfolgten stets zwei jeweils 20-minütige Messungen im Body Counter⁺, bei zwei Versuchspersonen wegen zu großer intraindividuellder Schwankungen noch eine zusätzliche dritte Messung. Die Bestimmung des K^{40} erfolgte im Abstand von mindestens fünf Tagen. Tab. 4 enthält die Daten für die Gesamtkörperzellmassen.

Als Maß für die ergometrische Belastung in Watt wurde die CM mit dem Faktor 3,3 multipliziert. Jede Testperson vollbrachte über 20 Min eine auf die Muskelmasse bezogene gleiche Leistung.

+

Wir danken Herrn Prof. Koeppe als Leiter der Strahlenklinik und des Strahleninstitutes im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin für die freundliche Durchführung der Messungen im Ganzkörper-Aktivitätszähler.

3. Versuchsaufbau:

Voraussetzung für die Reproduzier- und Vergleichbarkeit der Ergebnisse von drei verschiedenen Versuchstagen war, daß sich die Probanden an den Versuchstagen

- a) um 6.30 Uhr zum Test einfanden,
- b) zwölf Stunden vorher keine Nahrung zu sich genommen, keinen Alkohol getrunken und nicht geraucht sowie
- c) excessive Anstrengungen vermieden hatten.

Die Probanden wurden zu Versuchsbeginn auf eine Liege gebettet, so daß sie entspannt ruhen konnten. Sodann wurden eine Cubital- oder Unterarmvene mittels einer Verweilkanüle punktiert (Braunüle Nr. 1G16, Firma Braun/Melsungen), die EKG-Elektroden angelegt, danach ein Ruhe-EKG mit den Ableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson abgeleitet, der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen sowie die erste Blutprobe entnommen. Die Verweilkanüle wurde durch einen Mandrin offengehalten und bei Bedarf mit isotoner Kochsalzlösung gespült. Die Entnahme der Blutproben erfolgte stets aus der ungestauten Vene. Unmittelbar nach der ersten Blutentnahme erhielten die Versuchspersonen per os im Wechsel entweder 10 mg Mepindolol oder 100 mg Metoprolol oder ein Placebo. 85 Min danach wurden die zweite Blutentnahme, EKG-Registrierung, Messung von Blutdruck und Herzfrequenz vorgenommen. Dann begann die ergometrische Belastung in liegender Position. Benutzt wurde ein Fahrradergometer der Firma Elema-Schonander (System Nr. 380). Die kontinuierliche Leistung betrug, wie schon dargelegt, 3,3 Watt/kg CM über 20 Minuten.

Die Registrierungen des EKG's, des Blutdrucks und der Herzfrequenz erfolgten in minütlichen Abständen sowohl während der Belastungsphase als auch während der ersten 10 Min der sich anschließenden Erholungsphase. Blutproben wurden 10 Min nach dem Start der Belastung, dann am Ende derselben und nach den ersten 10 Min der Erholungsphase entnommen. Weitere

Blutentnahmen erfolgten in der 20., 40., 60. und 90. Minute nach Belastungsende. Gleichzeitig wurden Messungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz zusammen mit EKG-Registrierungen durchgeführt. Nach 90 Min durften die Probanden aufstehen, sich auf einen Stuhl setzen, nach weiteren 60 Min wurden dann letztmalig eine Blutprobe entnommen sowie der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. Damit war der Versuch nach insgesamt 255 Min , d. h. um ca. 10.45 Uhr beendet. Der genaue Zeitplan ist der Tab. 5 zu entnehmen. Die praktische Versuchsdurchführung fand zwischen dem 12.3. und dem 31.7. statt. Die intraindividuellen Abstände zwischen den einzelnen Versuchstagen lagen im Mittel bei 9,3 Tagen ($s=10,8$), aus organisationstechnischen Gründen wurden bei zwei Probanden jeweils zwei Versuche an zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt.

Die Testung der Substanzen erfolgte im Einfach-Blindversuch, die intraindividuelle Reihenfolge der einzelnen Medikamente wurde zufällig gewählt, so daß jede mögliche Kombination der Medikamentenreihenfolge jeweils zweimal auftrat (Ausnahme: Metoprolol-Mepindolol-Placebo wurde dreimal durchgeführt).

Tabellarische Darstellung des Versuchsablaufes: Tab. 5

Zeit- punkt	Zeit/ Min	Phase/Min	Blut- proben	Blut- druck	Herz- frequenz	EKG
1.	0	Venenpunktion, Medikamenteneinnahme	B	RR	HF	EKG
2.	85	0 Ergometrie	B	RR	HF	EKG
3.	95	10 Ergometrie	B	RR	HF	EKG
4.	105	20 Ergo/ 0 Erholung	B	RR	HF	EKG
5.	115	10 Erholung	B	RR	HF	EKG
6.	125	20 Erholung	B	RR	HF	EKG
7.	145	40 Erholung	B	RR	HF	EKG
8.	165	60 Erholung	B	RR	HF	EKG
9.	195	90 Erholung	B	RR	HF	EKG
10.	255	150 Erholung	B	RR	HF	EKG

Aufbereitung der Blutproben:

Bei jeder Blutentnahme wurden jeweils aus der ungestauten Vene 9 ml in ein heparinisiertes Röhrchen (Monovetten) und 10 ml in ein Glasröhrchen gewonnen. Aus diesem wurden sofort zur Laktatbestimmung 0,5 ml entnommen, mit eisgekühlter Perchlorsäure enteiweißt, weiter gekühlt und später nach Beendigung des Gerinnungsvorganges im Glasröhrchen mit den Blutproben in den anderen Röhrchen bei 3000 U/min über 8 Minuten abzentrifugiert und folgendermaßen proportioniert: 0,1 ml Serum wurden sofort für die Bestimmung der Glucose mit Perchlorsäure in einem Plastikröhrchen enteiweißt, des weiteren 1 ml Serum zur Bestimmung des Freien Glyzerins in ein anderes Reagenzglas abpipettiert und das restliche Serum auf getrennte Röhrchen für die Bestimmung des hGH, des Insulins und der Freien Fettsäuren aufgeteilt. Ebenso wurde das Plasma zur Untersuchung der jeweiligen Konzentrationen an Cortisol, Prolaktin und des Medikamentenspiegels in verschiedene Röhrchen pipettiert. Alle entnommenen und verteilten Proben wurden bis zum Ende des Versuches im eisgekühlten Wasser aufbewahrt.

Am Versuchstag selbst wurden die Proben für Laktat, Glucose und das Freie Glyzerin bestimmt. Die anderen Proben für die Untersuchung des Insulins, des hGH, der Freien Fettsäuren, des Cortisols, des Prolaktins und des Medikamentenspiegels wurden bei -18° Celsius tiefgefroren, um später in größeren Serien bestimmt zu werden.

4. Substanzen:

a) Metoprolol M II

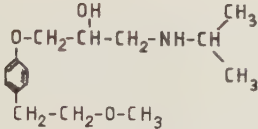
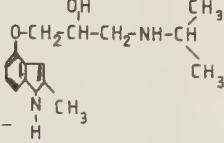
Bei diesem Versuch wurde als Vergleichssubstanz das Metoprolol (Handelsname Beloc^R, Firma Astra Chemicals) verwendet. Seine chemischen und pharmakologischen Daten sind der Tab. 6 zu entnehmen.

Metoprolol ist ein β_1 -selektiver-Rezeptorblocker ohne sympathikomimetische Eigenwirkung oder membranstabilisierende Eigenschaften (75). Nach oraler Verabreichung wird es gut resorbiert. Es erreicht nach 0,5 - 1,5 h einen maximalen Plasmaspiegel, wird überwiegend in der Leber metabolisiert und dort inaktiviert. Die Ausscheidung erfolgt mit einer Eliminationshalbwertszeit von 3 - 4 h fast vollständig über die Nieren (75).

b) Mepindolol M III

Testsubstanz war das Mepindolol (SH E 222, Firma Schering). In der Tab. 6 sind seine chemischen und pharmakologischen Daten ebenfalls aufgelistet. Es handelt sich hierbei um einen nicht-selektiven beta-Rezeptorenblocker im intrinsic activity (11) und geringer membranstabilisierender Wirkung (11). Maximale Plasmaspiegel werden bei oraler Applikation nach ca. 3 h erreicht. Das Wirkungsmaximum tritt 1,5 - 2 h nach oraler Gabe ein (32). Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4,3 - 4,6 h (32).

Äquipotente hämodynamische Effekte waren nach einer oralen Dosierung von 100 mg Metoprolol bzw. 10 mg Mepindolol zu erwarten, wenn 85 Min vor Beginn der ergometrischen Belastung die Testsubstanzen verabreicht wurden.

Testsubstanz	Metoprolol	Mepindolol
Chemische Bezeichnung	Bis-((+)-1-isopropyl-amino-3-(p-(2-methoxy-äthyl)phenoxy)-propan-2-ol)-L(+)-tartrat	Bis(4-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-2-methyl-indol)-sulfat
Prüfnummer	H 93/26	SH E 222
Strukturformel		
Tagesdosen bei Angina pectoris (mg)	100 - 200	5 - 10
Tagesdosen bei Hypertonie (mg)	50 - 200	20 - 40
Äquipotente Einzeldosen (mg)	125	2,5
Plasmanalbwertszeit p.o. (h)	3 - 4	4,3 - 4,6
Gesamt-Elimination im Urin in 48h (%)	95	63
Sympathikomimetische Eigenwirkung	-	+
Membranstabilisierende Wirkung	-	+
beta ₁ -Selektivität	+	-

Pharmakologische Charakterisierung von Metoprolol und Mepindolol (den Forschungstabellen der Firma Schering entnommen (32))

5. Laborbestimmungen:

a) Herzfrequenz HF, Blutdruck P, Druck-Frequenz-Produkt DFP

HF: Die Bestimmung der Herzfrequenz wurde nach dem Anlegen der EKG-Elektroden, also zu den Zeitpunkten ZP 1-9 aus dem EKG durch Abmessen von drei R-R-Abständen mit dem EKG-Lineal ermittelt. Zum Zeitpunkt 10 bestimmten wir die Herzfrequenz durch Palpation der A. radialis.

P: Die Blutdruckmessung erfolgte zu allen Zeitpunkten mittels der auskultatorischen Methode nach Riva-Rocci-Korotkoff mit einer Blutdruckmanschette am Oberarm und einem Quecksilber-Standmanometer (bei keinem Probanden bestanden pathologische Seitendifferenzen des Blutdruckes). Aus den so gewonnenen Meßwerten für den systolischen Blutdruck P_s und den diastolischen Blutdruck P_d berechneten wir den arteriellen Mitteldruck P_m nach der Formel

$$P_m = P_d + \frac{P_s - P_d}{3}$$

DFP: Das Druck-Frequenz-Produkt als indirektes Maß für den Sauerstoffverbrauch wurde folgendermaßen ermittelt:

$$DFP = P_s \times HF$$

b) Elektrokardiogramm EKG

Die Registrierung des EKG begann zu Beginn des Versuchstages vor der Medikamenteneinnahme mit der Ableitung eines Ruhe-EKG's. Da die Fahrradergometrie im Liegen durchgeführt wurde, wurden die Elektrodenlokalisationen etwas modifiziert. Die Extremitätenelektrode des linken Beines wurde in der Regio abdominalis lat. sin., die Erdrungselektrode in der Regio abdominalis lat. dext. be-

festigt (die anderen Ableitungselektroden befanden sich an üblicher Stelle). Die Registrierungen wurden mit einem 6-Kanalschreiber der Firma Siemens aufgezeichnet.

Nach der Registrierung des Ruhe-EKG's mit Ableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson wurde zu den Zeitpunkten 2 - 9 nur die Ableitung nach Wilson registriert. Die elektrische Herzaktion wurde während der gesamten Untersuchung bis zum Zeitpunkt 9 kontinuierlich durch ein angeschlossenes Cardioskop beobachtet.

Wie bereits erwähnt, dienten die EKG-Registrierungen auch zur Bestimmung der Herzfrequenz.

c) Glucose BZ

Die Glucose-Konzentrationen im Serum wurden nach sofortiger Enteiweißung durch Perchlorsäure mittels der Hexokinase-Methode unter Verwendung der Testkombination Glucoquant^R (Firma Boehringer Mannheim, Best.-Nr.: 158 062) bestimmt.

(Das hinreichend bekannte Testprinzip kann in jedem Lehrbuch der Klinischen Chemie nachgelesen werden).

Bei der Richtigkeitskontrolle, die mit einem Kontrollserum (Monitrol I der Firma Merz und Dade, Sollwert 4,83 mmol/l) in jeder Bestimmungsreihe durchgeführt wurde, ermittelten wir einen Variationskoeffizienten VK von 5,83 % für den Mittelwert $\bar{x}$ von 4,67 mmol/l bei einer Standardabweichung s von 0,27 mmol/l.

Die Präzisionskontrolle erfolgte durch die Bestimmung der Glucosekonzentration in 10 Proben eines Mischserums mit folgendem Ergebnis:

$$\bar{x} = 4,64 \text{ mmol/l}$$

$$s = 0,09 \text{ mmol/l}$$

$$VK = 2 \%$$

Die Bestimmungsmethode darf hiermit als hinreichend gesichert gelten.

d) Lactat Lac

Die Konzentration des Lactats im Vollblut wurde ebenfalls wie die Glucosekonzentration nach dem Prinzip des gekoppelten optischen Testes unter Verwendung der "Test-Kombination Laktat" der Firma Boehringer Mannheim bestimmt.

Die Richtigkeitskontrolle führten wir bei jedem Ansatz mit einer Eichlösung (L-Lactat Standardlösung 1,0 N, Firma Boehringer Mannheim) durch, die die Reinsubstanz exakt mit einem Gehalt von 0,50 mmol/l enthielt. Zur Präzisionskontrolle bestimmten wir 10 Proben einer nicht am Versuch beteiligten Person mit folgenden Ergebnissen:

Richtigkeitskontrolle:

$$\bar{x} = 0,48 \text{ mmol/l}$$

$$s = 0,03 \text{ mmol/l}$$

$$VK = 5,52 \%$$

Präzisionskontrolle:

$$\bar{x} = 1,47 \text{ mmol/l}$$

$$s = 0,01 \text{ mmol/l}$$

$$VK = 0,5 \%$$

Die Methode darf hiermit als hinreichend gesichert angesehen werden.

e) Freies Glycerin FG

Die Konzentration des Freien Glycerins im Serum wurde ebenfalls mittels des gekoppelten optischen Testes unter Anwendung der Testkombination "Neutralfett (Triglyzeride) und Glycerin" (Firma Boehringer Mannheim) bestimmt.

Bei jeder Bestimmungsreihe wurde eine Richtigkeitskontrolle mit einem Kontrollserum ("Precilip" der Firma Boehringer Mannheim, Sollwert 0,44 mmol/l) durchgeführt. Die Präzisionskontrolle erfolgte mittels Bestimmung von 10 Proben eines Mischserums. Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

Richtigkeitskontrolle:	Präzisionskontrolle:
$\bar{x} = 0,469 \text{ mmol/l}$	$\bar{x} = 0,074 \text{ mmol/l}$
$s = 0,037 \text{ mmol/l}$	$s = 0,002 \text{ mmol/l}$
VK = 7,91 %	VK = 3,6 %

Auch diese Methode darf hiermit als hinreichend gesichert gelten.

f) Freie Fettsäuren FFA

Die Konzentration der Freien Fettsäuren im Serum bestimmten wir mittels der kolorimetrischen Methode nach DUNCOMBE (26). Hierbei werden die im Serum enthaltenen Freien Fettsäuren zunächst mit Hilfe zweiwertiger Kupfersalze (z.B. Kupfernitrat) in die entsprechenden fettsauren Kupfersalze umgewandelt. Aufgrund ihrer Löslichkeit in Chloroform können diese mit diesem Lösungsmittel extrahiert werden und nach Überführung in einen intensiv gefärbten Komplex mittels Thiocarbimat photometrisch bestimmt werden (die exakte Methodenbeschreibung ist bei DUNCOMBE (26) nachzulesen).

Zur Richtigkeitskontrolle wurde bei jeder Bestimmungsreihe ein Serum ohne Sollwertangabe (Monitrol I, Firma Merz und Dade) mitgeführt. Die Präzisionskontrolle, durchgeführt durch Bestimmung von 10 Proben eines Mischserums, erbrachte folgende Ergebnisse:

Richtigkeitskontrolle:

$$\bar{x} = 523 \mu\text{Val/l}$$

$$s = 50 \mu\text{Val/l}$$

$$\text{VK} = 9,49 \%$$

Präzisionskontrolle:

$$\bar{x} = 238 \mu\text{Val/l}$$

$$s = 5 \mu\text{Val/l}$$

$$\text{VK} = 2 \%$$

Diese Methode kann hiermit ebenfalls als hinreichend gesichert angesehen werden.

g) Insulin Ins

Die Konzentration des Insulin im Serum wurde mittels einer von YALOW und BERSON (112) entwickelten radioimmunologischen Bestimmungsmethode durchgeführt. Wir verwendeten dazu das Radioimmunbesteck "RIA-gnost^R Insulin" der Firma Behringwerke AG, das nach dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse eine in vitro Bestimmung des immunologisch meßbaren oder reaktiven Insulins im Serum ermöglicht. Hierbei konkurrieren das Serum-Insulin und ¹²⁵J-markiertes Insulin um eine vorgegebene Menge an Bindungsplätzen eines spezifischen Antikörpers. Nachdem diese Reaktion zwischen ¹²⁵J-Insulin, Serum-Insulin und den Antikörpern abgelaufen ist, lassen sich die gebildeten Insulin-Antikörperkomplexe durch Fällung mit Polyäthylenglykol PEG vom freien Insulin abtrennen. Der in dem Niederschlag vorhandene und in einem Bohrlochszintillationszähler meßbare Anteil an ¹²⁵J-Insulin steht in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis zur Insulinkonzentration im Serum. Durch Messung der Radioaktivität läßt sich daher aus einer Standardkurve, die unter gleichen Bedingungen aufgenommen ist, die Konzentration des Insulins im Serum ablesen.

Wir führten von allen Patientenseren und Standards Doppelbestimmungen durch. Zur Richtigkeitskontrolle führten wir in jeder Bestimmungsreihe ein Testserum mit einem deklarierten Insulingehalt von 70 $\mu\text{E/ml}$ mit. Mittels 10 Be-

stimmungen eines gepoolten Patientensерums in einem Ansatz führten wir die Präzisionskontrolle mit folgenden Ergebnissen durch:

Richtigkeitskontrolle:	Präzisionskontrolle:
$\bar{x}$ = 66,2 μ E/ml	$\bar{x}$ = 19654 cpm
s = 5,4 μ E/ml	s = 315 cpm
VK = 8,2 %	VK = 2 %

Damit darf auch diese Methode als hinreichend gesichert gelten.

h) Wachstumshormon hGH

Unter Verwendung des Radioimmunbesteckes "RIA-gnost hGH^R" (Firma Behringwerke AG) wurden die Serumkonzentrationen an Wachstumshormon hGH nach dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse in vitro bestimmt. Dabei konkurrieren - analog zu der vorher beschriebenen Methode - ¹²⁵J-markiertes hGH und das im Serum vorhandene hGH um eine definierte Anzahl Bindungsstellen eines spezifischen hGH-Antikörpers. Die gebildeten hGH-Antikörper-Komplexe werden nach Einstellung eines Reaktionsgleichgewichtes, d.h. nach Sättigung des hGH-Antikörpers, mittels eines an aktive Cellulose gekoppelten 2. Antikörpers (Immunsorbent), der alle hGH-Antikörper-Komplexe bindet und präzipitiert, vom freien hGH immunologisch abgetrennt. Der in dem so gewonnenem Niederschlag vorhandene Anteil an ¹²⁵J-hGH verhält sich dabei umgekehrt proportional zur hGH-Konzentration im Serum. Diesen kann man nach dem Messen der Radioaktivität der ¹²⁵J-hGH-Komplexe aus einer Standardkurve, die unter identischen Bedingungen aufgenommen wurde, ablesen.

Zur Richtigkeitskontrolle wurden bei jedem Ansatz Kontrollseren mit bekanntem Sollwert (3,6 ng/ml) mit folgendem Ergebnis mitgeführt:

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 3,75 \text{ ng/ml} \\ s &= 0,26 \text{ ng/ml} \\ \text{VK} &= 7 \%\end{aligned}$$

Auch diese Methode kann damit als hinreichend gesichert gelten.

i) Cortisol Cor

Auch die Plasmakonzentration an Cortisol bestimmten wir radioimmunologisch nach dem oben beschriebenen Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse und benutzten dazu den Doppelantikörper-Radioimmunassay Cortisol-RIA (J-125)^R der Firma Diagnostic Products Corporation. In jedem Ansatz führten wir zur Richtigkeitskontrolle Kontrollseren (Triceps II, Firma DADE) mit und ermittelten für diese:

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 135,5 \text{ } \mu\text{g/l} \\ s &= 8,6 \text{ } \mu\text{g/l} \\ \text{VK} &= 6 \%\end{aligned}$$

Als hinreichend gesichert darf somit auch diese Bestimmungsmethode angesehen werden.

j) Prolaktin Prol

Die Konzentration des Prolaktins im Plasma wurde wie die der anderen Hormone im Radioimmunassay mit einem Testansatz der Firma Serono/Freiburg ermittelt. Auch dieser Test arbeitet nach dem bereits erläuterten Prinzip der Doppelantikörpermethode, entwickelt von SINHA et al. 1973 (89, 101).

Zur Richtigkeitskontrolle bestimmten wir in jedem Ansatz ein Kontrollserum mit vorgegebenem Sollwert (Serotest M9 11,5 µg/ml) und ermittelten dabei.

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 11,71 \text{ µg/ml} \\ s &= 0,83 \text{ µg/ml} \\ VK &= 7 \text{ \%}\end{aligned}$$

Somit kann auch diese Methode als ausreichend gesichert gelten.

k) Statistik

Die Analyse und statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der tatkräftigen Unterstützung der Mitarbeiter des "Institutes für medizinische Statistik und Dokumentation" (Leiter Prof. Dr. Dr. Fuchs) im Fachbereich O1 der Freien Universität Berlin.

Wir faßten alle gewonnen Daten in den im Anhang zusammengestellten Tabellen zusammen.

Wegen der kleinen Fallzahl und der Tatsache, daß der Variationskoeffizient meistens größer als 33 % war, was eine Normalverteilung ausschließt, gaben wir in allen Fällen den Medianwert $\bar{x}$, sowie die jeweiligen Extremwerte an (20, 94).

Bei allen Untersuchungsreihen wählten wir den Wert unmittelbar vor Beginn der ergometrischen Belastung, also zum Zeitpunkt 2, zum Bezugspunkt und berechneten nun einerseits die Differenz zu den anderen Zeitpunkten, andererseits den prozentualen Anteil der Werte der anderen Zeitpunkte. Damit ließen sich die Veränderungen der einzelnen Parameter während der Versuchstage auf ein vergleichbares Niveau stellen, da so die oft recht erheblichen interindividuellen Unterschiede ausgeglichen wurden.

In den graphischen Darstellungen trugen wir somit die Medianwerte der Meßwerte x , der Differenzwerte $x = x_2 - x_x$ und der prozentualen Anteile $\text{Proz } \tilde{x} = \frac{x_x}{x_2} \cdot 100$ in Abhängigkeit von der Zeit t auf.

Zusätzlich berechneten wir die zwischen den Zeitpunkten 2 und 9 gebildete Menge an Lactat, Insulin, hGH, Cortisol und Prolactin über eine Integration der zu jedem Zeitpunkt ermittelten Konzentration und stellten diese als Säulendiagramme dar.

Die Signifikanz wurde unter Zuhilfenahme des verteilungsunabhängigen Wilcoxon-Testes zum einen für die intramedikamentösen, zum anderen für die intermedikamentösen Veränderungen festgestellt (Durchführung s. (20)).

Als technische Hilfsmittel wurden das Rechenterminal der Zentraleinrichtung Datenverarbeitung ZEDAT der Freien Universität Berlin in der Arnimallee unter Verwendung des Programmes SPSS (Statistical Package For The Social Sciences), Version 8,0 June 18, 1979, sowie ein Taschenrechner der Firma Hewlett-Packard hp 32 E verwendet.

Es wurden Maßeinheiten und Abkürzungen des SJ-Einheitensystems verwendet, dem die Bundesrepublik Deutschland mit dem Gesetz über Einheiten im Meßwesen 1969 beigetreten ist.

III. Ergebnisbeschreibung

1. Blutdruckverhalten:

Wie aus der graphischen Darstellung zu entnehmen ist, betrug der systolische Blutdruck P_s in den Kontrollversuchen unter Placebogabe 110,6 mmHg unmittelbar vor Beginn der ergometrischen Belastungsphase, erreichte während dieser seinen Maximalwert von 170,8 mmHg nach 10 Min und war bereits 10 Min nach dem Belastungsende wieder auf 112,5 mmHg abgefallen. Im weiteren Verlauf der Erholungsphase sank er bis auf 107,5 mmHg und betrug zum Ende des Versuches 11,3 mmHg.

Unter der Gabe von Metoprolol ermittelten wir einen Ruhewert von 109,0 mmHg zum Zeitpunkt 2, während der Ergometrie einen Maximalwert von 143,0 mmHg (nach 20 Min), und maßen schon nach 10 Min der Erholungsphase nur noch 108,8 mmHg. Danach fiel der systolische Blutdruck weiter bis auf 100,5 mmHg 90 Min nach Belastungsende.

Im Mepindololversuch betrug der systolische Blutdruck zum Ausgangszeitpunkt 2 109,2 mmHg, stieg unter der körperlichen Belastung innerhalb von 10 Min bis auf 150,8 mmHg, hatte nach 10-minütiger Erholung mit 109,5 mmHg fast wieder den Ausgangswert erreicht und sank dann im weiteren Verlauf bis auf 101,9 mmHg.

Das 85 Min. vor Belastungsbeginn gegebene Metoprolol und Mepindolol senkten signifikant den Wert für den systolischen Blutdruck im Vergleich zum Kontrollversuch ($p < 0,05$). Beide Substanzen führten zu einem signifikant geringeren Anstieg während der Ergometrie ($p < 0,01$). Auch in der Erholungsphase bestand ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) bis auf den ZP 7, d. i. 40 Min nach ihrem Beginn. 90 Min nach dem Belastungsende war der blutdrucksenkende Effekt von Metoprolol noch nachzuweisen ($p < 0,01$).

Die beiden Medikamente Mepindolol und Metoprolol zeigten - wie im Sinne der hämodynamischen Äquipotenz erwünscht - keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den systolischen Blutdruck.

Auch der diastolische Blutdruck P_d stieg im Kontrollversuch von 82,5 mmHg zum ZP 2 auf 92,5 mmHg nach 10-minütiger ergometrischer Belastung und sank während der Erholungsphase bis auf 72,5 mmHg ab, einem deutlich ($p < 0,05$) kleineren Wert als zum Ausgangszeitpunkt. Zum Ende des Versuches erreichte er mit 79,3 mmHg wieder den Ruhewert. Im Metoprololversuch lag unmittelbar vor Belastungsbeginn der Wert für den diastolischen Blutdruck bei 79,3 mmHg, nach 10 Min Ergometrie erreichte er einen Maximalwert von 97,5 mmHg und nach 90 Min Erholung einen Minimalwert von 71,1 mmHg. 60 Min später, also bei Versuchsende, hatte sich der Wert geringfügig auf 72,0 mmHg erhöht.

Die Gabe von Mepindolol führte zu einem Ausgangswert von 85,0 mmHg, der unter Belastung wie im Kontrollversuch nach 10 Min auf maximal 92,5 mmHg anstieg und in der sich anschließenden Erholungsphase auf 70,8 mmHg abfiel. Zum Zeitpunkt 10 maßen wir 72,5 mmHg.

Der Anstieg des diastolischen Blutdrucks unter der durchgeführten körperlichen Belastung zeigte im Vergleich der beiden Medikamente mit dem Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied. Der in der initialen Erholungsphase gegenüber dem Ausgangswert deutlich niedrigere diastolische Blutdruck zeigte zum Ende des Versuches einen signifikant ($p < 0,05$) geringeren Wiederanstieg, und zwar im Vergleich Placebo/Metoprolol zum ZP 10, Placebo/Mepindolol zu den Zeitpunkten 9 und 10. Zwischen den beiden Medikamenten fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede des Verhaltens von P_d in Ruhe und unter Belastung.

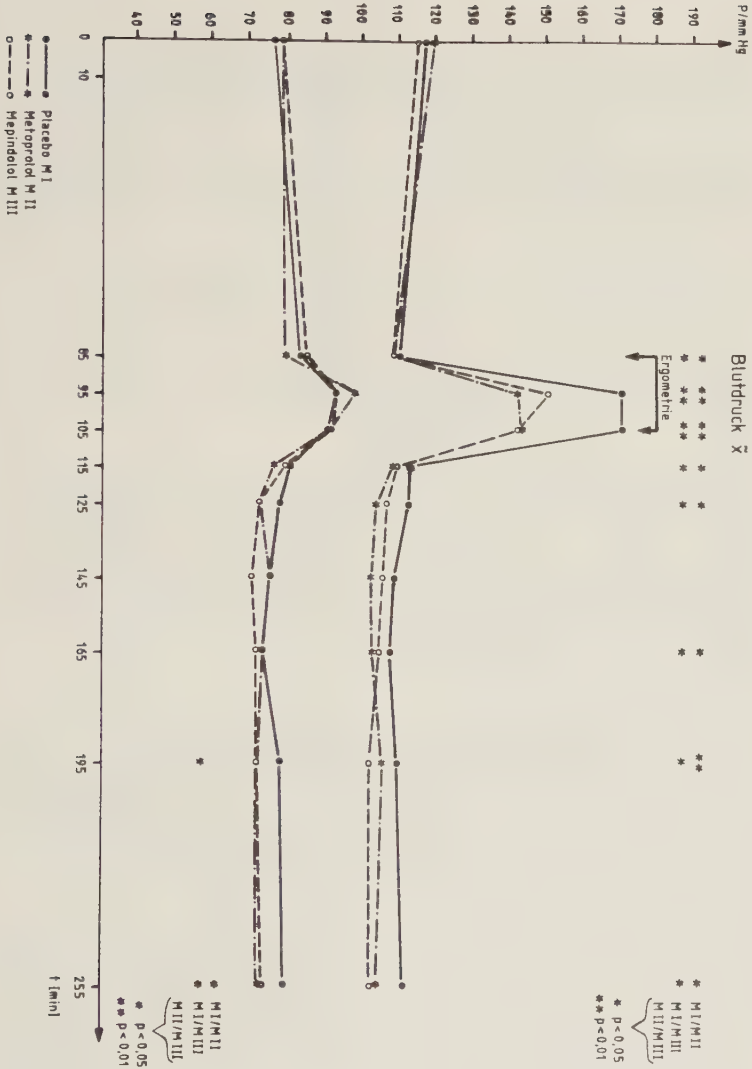


Abb. 6

Graphische Darstellung der Medianwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

Der arterielle Mitteldruck P_m ist in allen drei Versuchen durch einen Anstieg nach körperlicher Belastung gekennzeichnet. Im Kontrollversuch stieg er von 90,5 mmHg auf 117,5 mmHg nach 20-minütiger Ergometrie. In der darauffolgenden Ruhephase sackte er deutlich unter den Ausgangswert auf 83,5 mmHg ab und betrug am Ende 90,0 mmHg.

Nach Metoprolol stieg er von 90,0 mmHg unter der ergometrischen Belastung auf einen maximalen Wert von 112,5 mmHg und fiel in der Erholungsphase auf 80,2 mmHg deutlich unter seinen Anfangswert ab. Am Versuchsende war der P_m dann wieder leicht auf 83,0 mmHg angestiegen.

Nach Mepindolol maßen wir für den arteriellen Mitteldruck einen Wert von 88,5 mmHg unmittelbar vor dem Ergometriebeginn, 10 Min nach dem Start der Ergometrie einen Maximalwert von 112,5 mmHg und 90 Min nach deren Ende einen Minimalwert von 80,1 mmHg. Am Schluß der Untersuchung betrug der arterielle Mitteldruck 81,0 mmHg.

Wie aus dem oben Gesagten ersichtlich ist, verhielt sich der arterielle Mitteldruck unter Gabe von Metoprolol und Mepindolol nahezu identisch: es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen, was für eine hämodynamische Äquipotenz der Dosis spricht. Die graphische Darstellung (Abb. 7) verdeutlicht das Verhalten des P_m .

Am Ende der Belastungsphase fand sich aber unter der Medikation mit Metoprolol ($p < 0,05$) und auch mit Mepindolol ($p < 0,01$) ein signifikant geringerer arterieller Mitteldruck als im Kontrollversuch. Ebenso zeigten sich in der Erholungsphase, besonders zwischen dem Mepindolol- und dem Placeboversuch, nach Medikamentengabe signifikant geringere Werte ($p < 0,05$ zum ZP 6, 7, 10; $p < 0,01$ zum ZP 9). Am Ende des Versuches war der Unterschied im Vergleich zwischen dem Placebo und Metoprolol ebenfalls signifikant ($p < 0,05$).

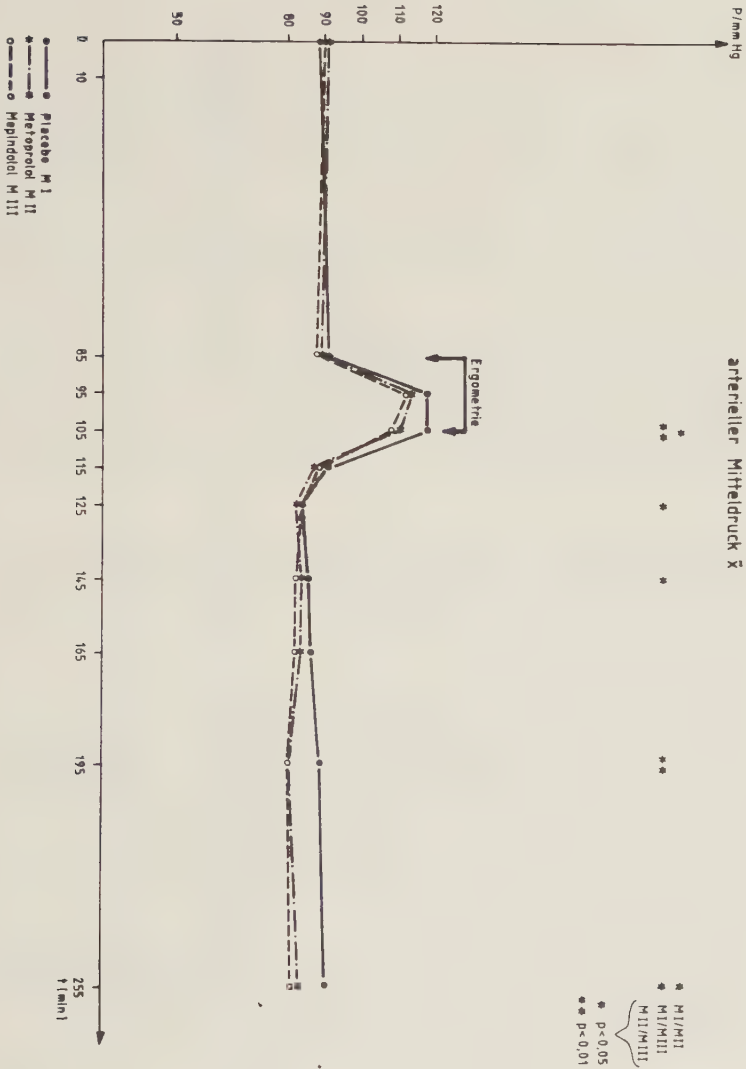


Abb. 7

Graphische Darstellung der Medianwerte des arteriellen Mitteldruckes unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie

2. Herzfrequenz:

Wie in Abb. 8 graphisch dargestellt, stieg im Kontrollversuch die Herzfrequenz HF vom Ruhewert 56,5/Min (ZP 2) während der Ergometrie steil an und erreichte nach 20 Min einen maximalen Wert von 134,0/Min. In der sich anschließenden Erholungsphase fiel sie dann bis auf 59,5/Min zum ZP 8 ab, blieb damit höher als vor dem Versuchsbeginn und stieg zum Ende der Untersuchung wiederum leicht bis auf 70,0/Min an.

Nach der Gabe von Metoprolol erhöhte sich die Herzfrequenz unter der körperlichen Belastung von 51,5/Min zum ZP 2 auf 106,0/Min nach 20 Min und betrug 40 Min danach nur noch 52,5/Min. Am Versuchsende war sie dann bis auf 70,0/Min angestiegen.

Mepindolol führte in der Ergometriephase zu einem maximalen Anstieg der Herzfrequenz von 58,0/Min auf 101,5/Min nach 20 Min und ließ sie danach kontinuierlich auf 60,0/Min zum Zeitpunkt 10 abfallen.

Der während der ergometrischen Belastung zu verzeichnende Anstieg der Herzfrequenz war nach der Gabe von Metoprolol bzw. Mepindolol signifikant ($p < 0,01$) reduziert. Der darauffolgende Abfall zeigte im Metoprololversuch zum ZP 5 und 9, im Mepindololversuch zum ZP 10 einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Unterschied gegenüber dem Kontrollversuch.

Die Medikation mit Mepindolol führte zu einer signifikant ($p < 0,05$) stärkeren Suppression des Herzfrequenzanstieges unter körperlicher Belastung als Metoprolol.

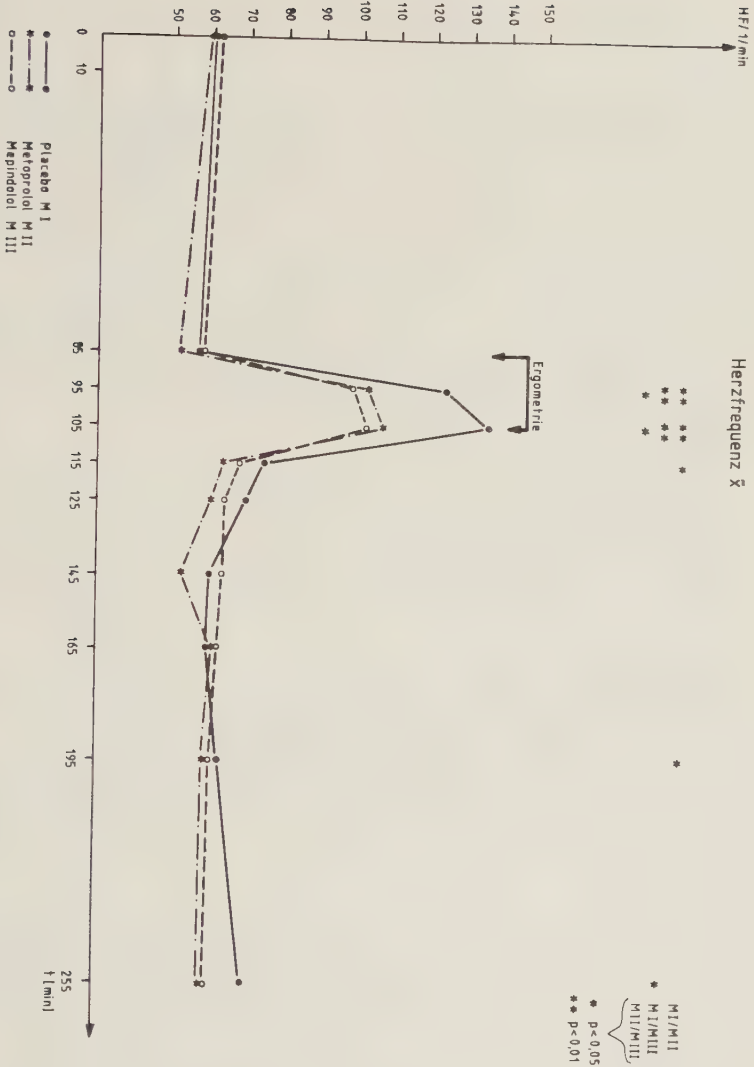


Abb. 8

Graphische Darstellung der Medianwerte der Herzfrequenz unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

3. Druck-Frequenz-Produkt:

Das Druck-Frequenz-Produkt DFP zeigte im Kontrollversuch ein den vorher beschriebenen Parametern analoges Verhalten, das in der umseitigen graphischen Darstellung (Abb. 9) verdeutlicht wird: unter der ergometrischen Belastung fand sich ein steiler Anstieg von 6880 mmHg/Min zum ZP 2 auf 22730 mmHg/Min nach 20 Min. In der Ruhephase fiel es zuerst wiederum steil, später etwas langsamer bis auf 6020 mmHg/Min zum ZP 8, also nach 60 Min, ab und unterschritt damit den Ausgangswert. Zum Ende des Versuches war es dann bis auf 7520 mmHg/Min wieder angestiegen.

Metoprolol führte zu einer maximalen Erhöhung des DFP von 5165 mmHg/Min vor der Ergometrie auf 15280 mmHg/Min nach 20-minütiger Belastung. Für die Erholungsphase berechneten wir einen minimalen Wert von 5405 mmHg/Min zum ZP 9, der sich in der letzten Stunde auf 5700 mmHg/Min erhöhte.

Der Mepindololversuch zeigte schon nach 10-minütiger Belastung einen maximalen Anstieg von 6060 mmHg/Min zum ZP 2 auf 15155 mmHg/Min. Während der Erholungsphase fiel es zuerst steil, nach 10 Min deutlich langsamer, insgesamt aber kontinuierlich bis zum Ende der Untersuchung auf 5810 mmHg/Min ab.

Der Vergleich zwischen den Placebo- und den Verumversuchen ergab für die Metoprololgabe einen statistisch signifikant ($p < 0,05$) geringeren Wert bereits unmittelbar vor der Ergometrie. Doch während der körperlichen Belastung wurde der Anstieg des DFP auch nach Mepindololgabe deutlich signifikant ($p < 0,01$ jeweils) supprimiert. Ebenso fand sich in der sich anschließenden Ruhephase ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen dem Kontroll- und dem Metoprololversuch ($p < 0,05$ zu den ZP 5, 6, 7 und 10; $p < 0,01$ zum ZP 6). Unmittelbar vor Belastungsbeginn bestand im Ver-

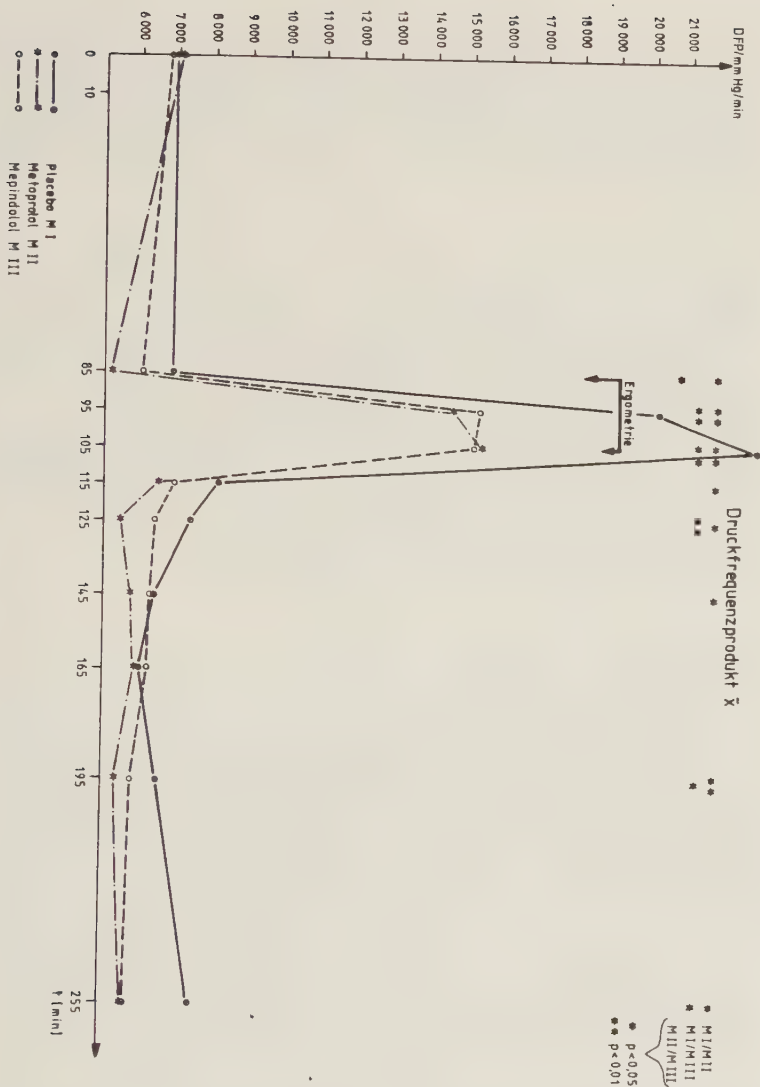


Abb. 9

Graphische Darstellung der Medianwerte des Druckfrequenzproduktes unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

gleich der Werte für das DFP zwischen den beiden Medikamenten ein signifikanter Unterschied, wobei das Druck-Frequenz-Produkt unter Metoprolol kleiner als unter Mepindolol war.

Nach Darlegung der β -Blocker-Effekte auf den Kreislauf sollen jetzt die Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel in Ruhe und unter Belastung unter Placebo- als auch nach Gabe der beiden β -Rezeptorenblocker dargelegt werden. Entsprechend der eingangs aufgeführten Fragestellung war zu klären, ob im Akutversuch die belastungsbedingten Einflüsse auf den Kohlenhydratstoffwechsel durch einen nicht-cardio-selektiven anders als durch einen cardio-selektiven β -Rezeptorenblocker beeinflußt werden.

4. Glucose:

Im Kontrollversuch war die Glucosekonzentration, wie umseitig graphisch (Abb. 10) dargestellt, zur Mitte der Belastungsphase geringfügig von 4,50 mmol/l auf 4,63 mmol/l angestiegen und lag zu deren Ende mit 4,43 mmol/l unter der Ausgangskonzentration. Anschließend erfolgte während der Erholungsperiode ein erneuter Anstieg auf 4,76 mmol/l und danach eine weitere, ebenfalls einmal unterbrochene Steigerung bis auf 4,93 mmol/l zum Ende des Versuches. Diese Veränderungen waren zu keinem Zeitpunkt des Versuches statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert.

Nur unter der Gabe von Metoprolol ergab sich während der ergometrischen Belastung zum ZP 3 mit 4,80 mmol/l Glucosekonzentration im Serum ein im Vergleich zum Ruhewert von 4,50 mmol/l statistisch signifikant höherer Wert. Bei dem sich anschließenden Abfall der Glucosekonzentration wurde mit

minimal 4,62 mmol/l zum ZP 5 der Ausgangswert nicht unterschritten, auch geschah dieses nicht bei dem zweiten leichtgradigen, den erneuten Anstieg unterbrechenden Abfall zum ZP 8 (4,61 mmol/l). Am Versuchsende betrug die Glucosekonzentration 4,89 mmol/l.

Nach Mepindolol stieg die Glucosekonzentration innerhalb der ersten 10 Ergometrieminuten von 4,50 mmol/l auf 4,89 mmol/l, fiel in den nächsten 10 Min unter der körperlichen Belastung auf 4,63 mmol/l ab und erreichte nach 10 Min Ruhe ihren Höchstwert von 5,02 mmol/l. In der weiteren Erholungsphase stieg sie nach einem erneuten Abfall (4,76 mmol/l zum ZP 7) noch einmal auf 4,89 mmol/l und lag mit 4,84 mmol/l zum Zeitpunkt 10 nur geringfügig unter diesem Wert. Insgesamt ließ sich für diese Veränderungen kein statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (ZP 2) feststellen.

Betrachtet man die prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, so findet sich für den Kontrollversuch eine Schwankungsbreite von 97,5 - 104,4 %, für den Metoprolol-versuch eine maximale Erhöhung auf 104,3 %, die zum ZP 3 statistisch signifikant ($p < 0,05$) war, und im Mepindolol-versuch Schwankungen von 95,8 - 105,3 %. Im Vergleich zwischen den einzelnen Medikamenten bzw. der Kontrolle waren nur zu den ZP 4 und 5 im Placebo/Mepindolol- und zum ZP 2 im Mepindolol/Metoprololvergleich statistisch ($p < 0,05$) signifikante Unterschiede feststellbar.

Zusammenfassend ergibt sich für alle drei Untersuchungsperioden ein geringfügiger Anstieg des Blutzuckers in der 10. Ergometrieminute mit einem Tal am Ende der Belastung und einem erneuten Anstieg, dessen Maximum für Placebo und Mepindolol in der 115. Min erreicht wurde. Der Anstieg nach Metoprolol scheint deutlich ($p < 0,05$) verzögert im Vergleich zum Kontrollversuch zu verlaufen, jedoch waren für diese Substanz in dieser Hinsicht keine signifikanten Unterschiede zu Mepindolol zu verzeichnen.

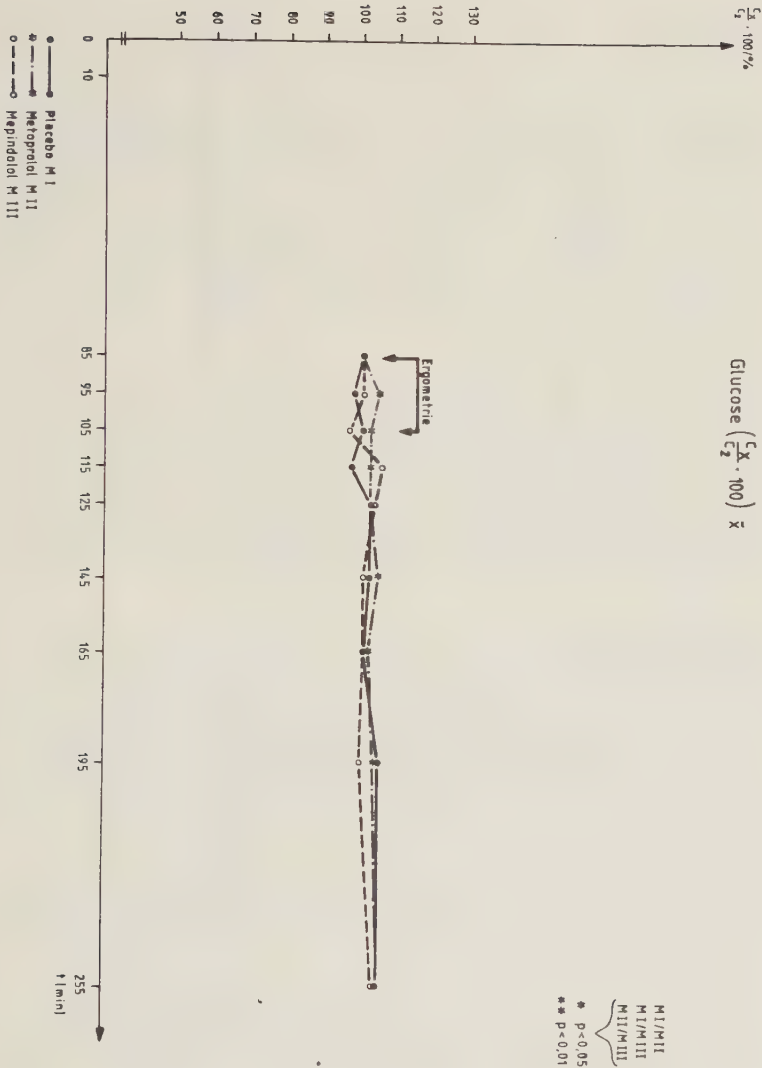


Abb. 11

Graphische Darstellung der Medianwerte der prozentualen Veränderungen der Glucosekonzentration im Serum unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

5. Lactat:

Die Konzentration des Lactats als Endprodukt der anaeroben Glycolyse stieg, wie die umseitig abgebildete graphische Darstellung veranschaulicht, unter der körperlichen Belastung im Kontrollversuch steil von 0,695 mmol/l unmittelbar vor deren Beginn auf maximal 2,230 mmol/l zum ZP 3 an und fiel nach deren Ende zuerst schnell, später langsamer, insgesamt aber kontinuierlich auf 0,830 mmol/l zum Untersuchungsende ab.

Unter Metoprolol erhöhte sich die Lactatkonzentration ebenfalls mit dem Beginn der Ergometrie von 0,665 mmol/l auf über das Dreifache (2,410 mmol/l zum ZP 4). In der sich anschließenden Erholungsphase sank sie erst rapide, danach langsamer ab, so daß zum Zeitpunkt 10 die Ausgangskonzentration von 0,665 mmol/l wieder erreicht war.

Nach Mepindolol fand sich dementsprechend nach 10 Min ergometrischer Belastung ein Maximum der Lactatkonzentration von 2,195 mmol/l bei einem Ausgangswert von 0,730 mmol/l (dieser Wert ist nahezu identisch mit den Maximalwerten im Kontroll- und Metoprololversuch). Nach der Ergometrie fiel die Konzentration wieder in Richtung auf den Ausgangswert ab.

Der während der Belastung aufgetretene steile Anstieg der Lactatkonzentration im Blut war in allen drei Versuchen statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Beim intermedikamentösen Vergleich der Lactatkonzentration ergab sich zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung ein statistisch signifikanter Unterschied.

Aus den graphischen Darstellungen (Abb. 13 und 14) der absoluten und relativen Konzentrationsänderungen ergibt sich im Kontrollversuch ein Anstieg auf das 2,5-fache des Aus-

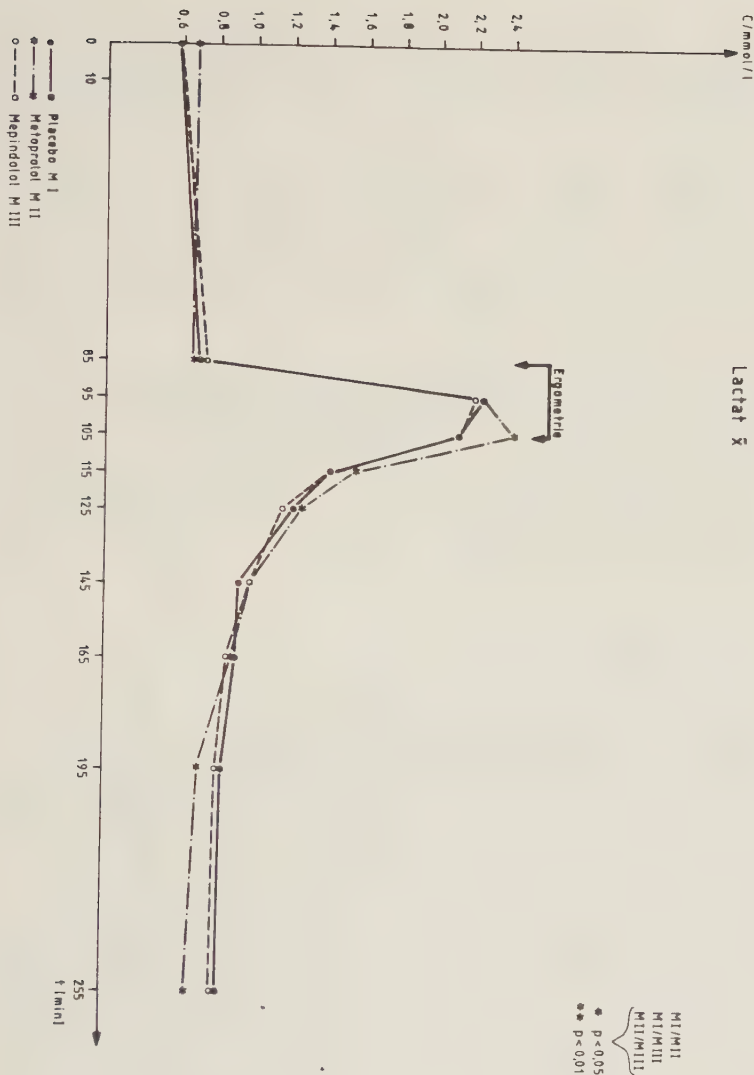


Abb. 12

Graphische Darstellung der Medianwerte der Lactatkonzentration im Vollblut unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

gangswertes, unter Metoprolol auf das Dreifache und unter Mepindolol auf das 3,25-fache. Auch diese Unterschiede waren zu keinem Zeitpunkt im intermedikamentösen Vergleich signifikant.

Die zwischen den ZP 2 und 9 gebildete und aus den Flächenintegralen berechnete Lactatmenge RF ergab für den Kontrollversuch 55,55 mmolMin/l, für den Metoprololversuch geringfügig mehr (56,45 mmolMin/l) und am meisten für den Mepindololversuch (61,38 mmolMin/l).

Um die Beeinflussung der Belastung unter der β -Rezeptorenblockade auf die Lipolyse sowie den Metabolismus der Freien Fettsäuren abschätzen zu können, wurden das Freie Glycerin und die Freien Fettsäuren bestimmt. Das Freie Glycerin ist ein besonderes Maß für den Grad der Lipolyse. Es soll hier zuerst besprochen werden.

6. Freies Glycerin:

Das Verhalten der Konzentration an Freiem Glycerin im Serum während der drei Versuchsreihen ist in Abb. 16 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß zwischen den ersten beiden Blutentnahmen das Freie Glycerin in allen drei Versuchen abfällt, und zwar am stärksten im Kontrollversuch. Ein Effekt der beiden β -Rezeptorenblocker auf die Lipolyse unter Ruhebedingungen ist nicht zu erkennen. Die körperliche Belastung steigert die Konzentration an Freiem Glycerin am stärksten im Kontrolltest, in dem sie innerhalb der 20-minütigen Belastungsphase kontinuierlich von 0,062 mmol/l zum ZP 2 auf maximal 0,122 mmol/l anstieg. In den ersten 40 Min der sich anschließenden Ruhephase fiel sie dann gleichmäßig bis auf 0,057 mmol/l ab und blieb danach auch weiterhin mit dem konstanten Wert von 0,063 mmol/l unter der Ausgangskonzentration.

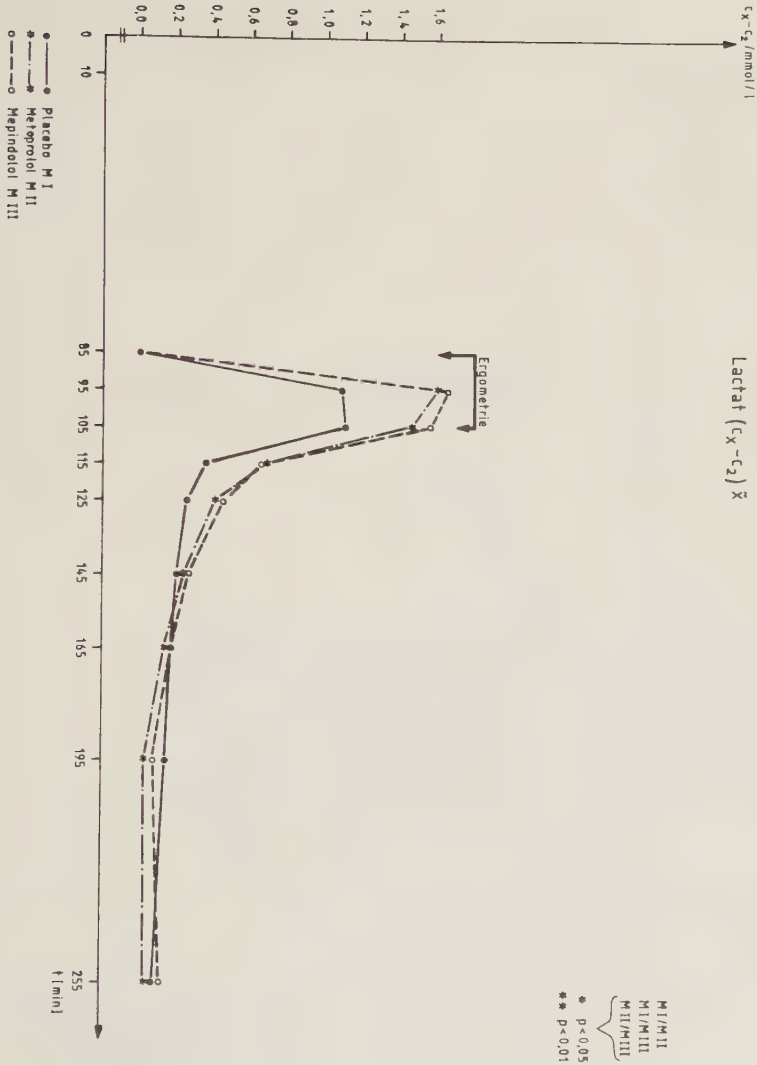


Abb. 13

Graphische Darstellung der Medianwerte der absoluten Änderungen der Lactatkonzentrationen im Vollblut unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

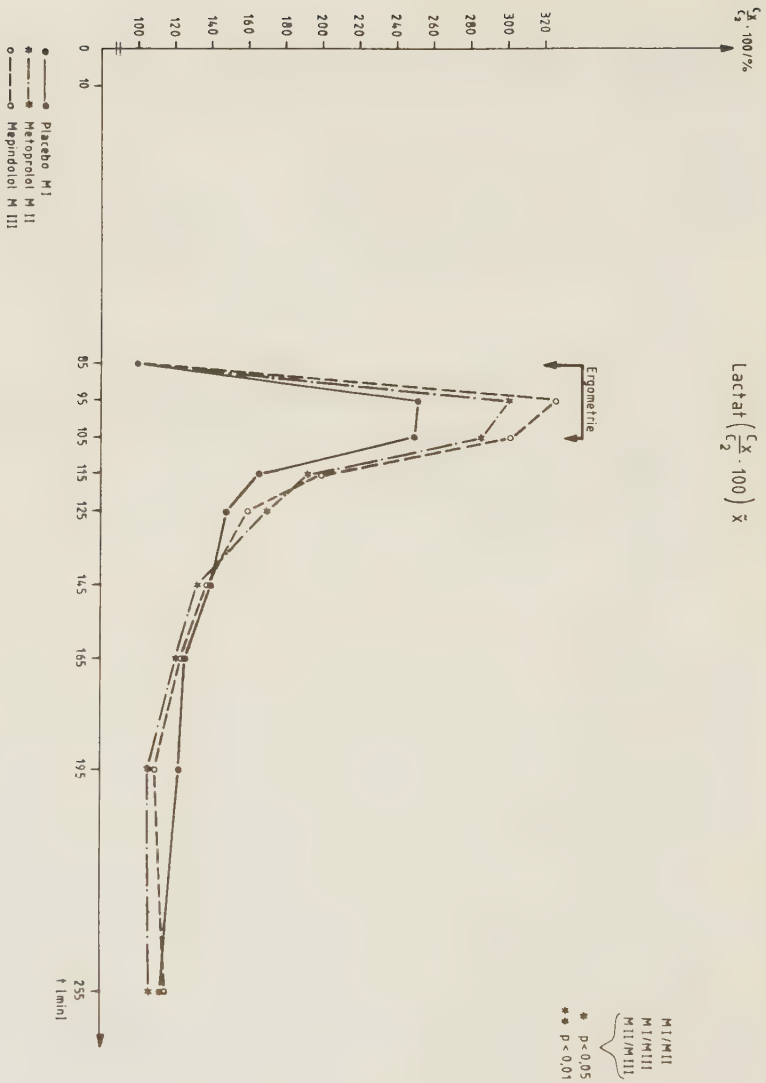


Abb. 14

Graphische Darstellung der Medianwerte der prozentualen Veränderungen der Lactatkonzentration im Vollblut unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

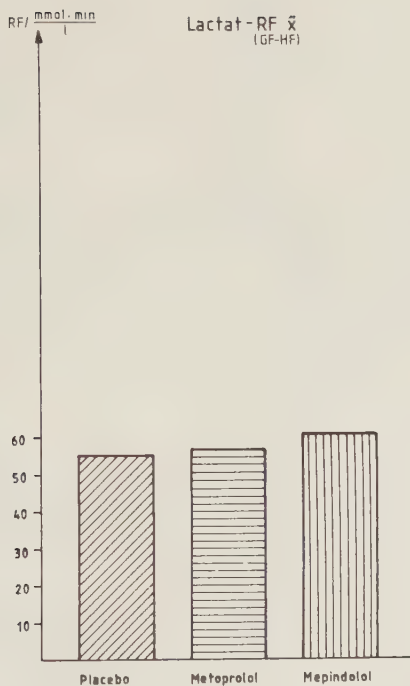


Abb. 15

Graphische Darstellung der während und nach der 20-minütigen Ergometrie unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol gebildeten Lactatmenge.

Nach der Gabe von Metoprolol kam es zu einem langsameren Anstieg der Serumkonzentration an Freiem Glycerin während der Ergometrie: bei einem Ausgangswert von 0,064 mmol/l zum ZP 2 wurde erst 30 Min später, also schon während der Erholungsphase, das Maximum mit 0,084 mmol/l erreicht. Im weiteren Verlauf sank die Konzentration wieder, unterschritt zu den ZP 8 und 9 mit 0,060 mmol/l die Ausgangskonzentration geringfügig und lag zum Ende des Versuches bei 0,070 mmol/l.

Mepindolol führte bei einer Konzentration an Freiem Glycerin von 0,071 mmol/l zum ZP 2 zu einer Erhöhung während der ergometrischen Belastung auf maximal 0,089 mmol/l zum ZP 4 und einem langsamen, von nur einer sehr geringfügigen zwischenzeitlichen Erhöhung unterbrochenem Abfall auf minimal 0,069 mmol/l innerhalb der nächsten 60 Min. Danach betrug die Konzentration konstant 0,072 mmol/l.

Die während der Belastungsphase erhöhten Werte für die Serumkonzentration an Freiem Glycerin unterschieden sich in allen drei Versuchsreihen signifikant ($p < 0,01$; nur im Mepindololversuch $p < 0,05$ zum ZP 3) von ihren Ausgangswerten.

Im Vergleich zwischen dem Placebo- und dem Metoprololversuch ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu den ZP 4 ($p < 0,01$) und 5 ($p < 0,05$) insofern, daß die Werte unter Placebo größer als unter Metoprolol waren. Auch der Vergleich von Placebo und Mepindolol ergab für dieses eine signifikant niedrigere ($p < 0,05$) Konzentration. Die Werte bei Testung der beiden β -Rezeptorenblocker waren zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander verschieden.

Relativ nahm das Freie Glycerin im Kontrollversuch gegenüber dem Basalwert zum ZP 2 maximal auf das 1,7-fache zu. Für Metoprolol und Mepindolol betrug der relative Anstieg 38 % bzw. 34 %.

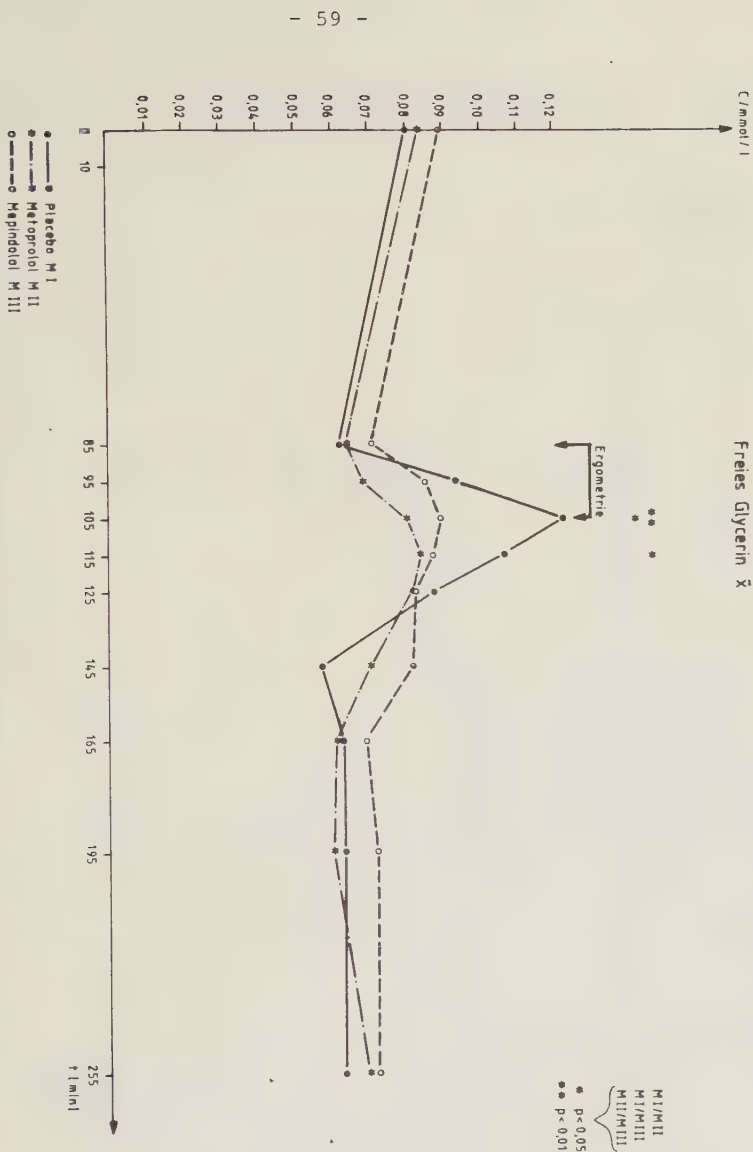


Abb. 16

Graphische Darstellung der Medianwerte der Konzentration an Freiem Glycerin im Serum unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

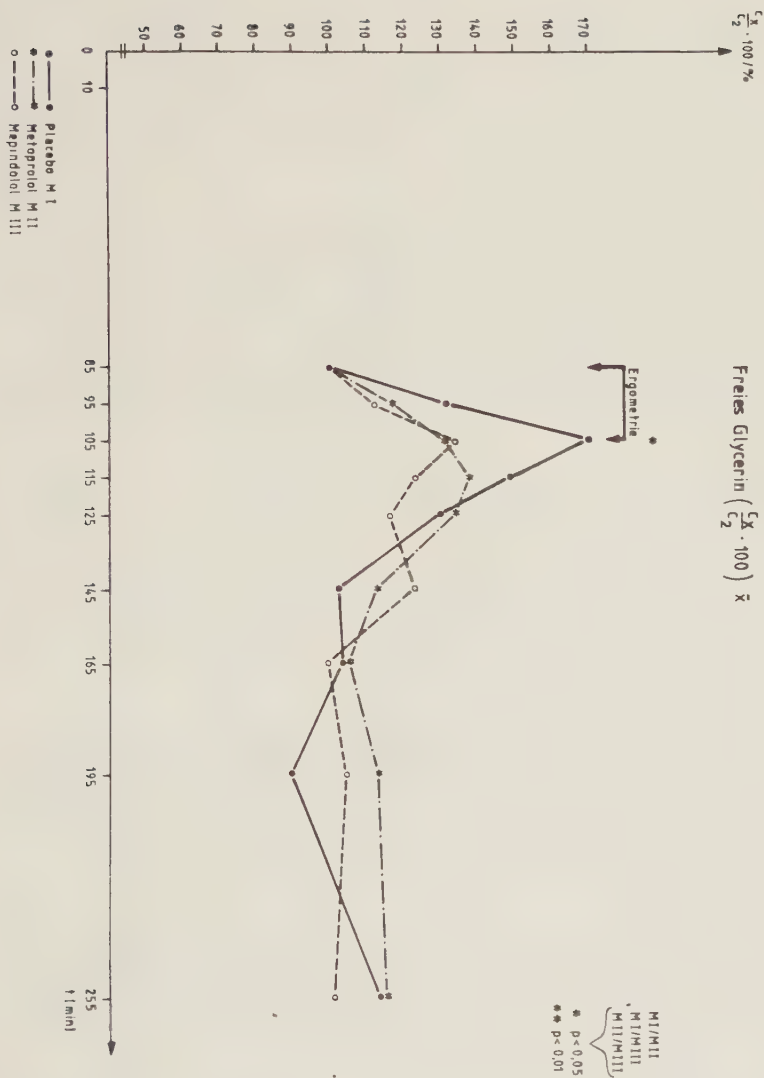


Abb. 18

Graphische Darstellung der Medianwerte der prozentualen Änderungen der Serumkonzentrationen an Freiem Glycerin unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

7. Freie Fettsäuren:

Den Verlauf der Freien Fettsäuren während der drei Versuchsreihen zeigt die Abb. 19.

Im Kontrollversuch blieb die Konzentration an Freien Fettsäuren unter Belastung zunächst mit 436 $\mu\text{Val/l}$ (ZP 2) bzw. 434 $\mu\text{Val/l}$ (ZP 3) konstant. Danach stieg sie bis zur 20. Min nach Ergometrieende an auf 524 $\mu\text{Val/l}$. Nach einem sich anschließenden 20-minütigen plateauartigen Verlauf kam es zu einem Abfall auf 462,5 $\mu\text{Val/l}$ und einem erneuten Anstieg zum Ende des Versuches auf 622 $\mu\text{Val/l}$.

Ganz anders war der Kurvenverlauf unter den beiden Medikamenten:

Nach Metoprolol kam es mit dem Beginn der körperlichen Belastung zu einem steilen Abfall der Serumkonzentration an Freien Fettsäuren von 351 $\mu\text{Val/l}$ (ZP 2) auf 268 $\mu\text{Val/l}$ (ZP 3), an den sich ein biphasischer Verlauf anschloß.

Beim Mepindololversuch kam es zu einem rapiden Abfall der Konzentration an Freien Fettsäuren im Serum während der ersten 10 Min ergometrischer Belastung von 458 $\mu\text{Val/l}$ auf 326 $\mu\text{Val/l}$, dem ein überschießender Anstieg mit einem Maximum von 631 $\mu\text{Val/l}$ zum ZP 7 folgte.

Der statistische Vergleich zeigte insbesondere für die beiden Versuchsreihen unter Verummedikation signifikante ($p < 0,01$) Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und den Ergebnissen während der Belastungsphase.

Beim intermedikamentösen Vergleich zwischen Placebo und Metoprolol ergaben sich für die ZP 3 und 4 signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede, zwischen Placebo und Mepindolol eine signifikante Differenz ($p < 0,05$) nur zum ZP 4 und zwischen Metoprolol und Mepindolol sowohl zum ZP 3 ($p < 0,01$) als auch zum ZP 7 ($p < 0,05$).

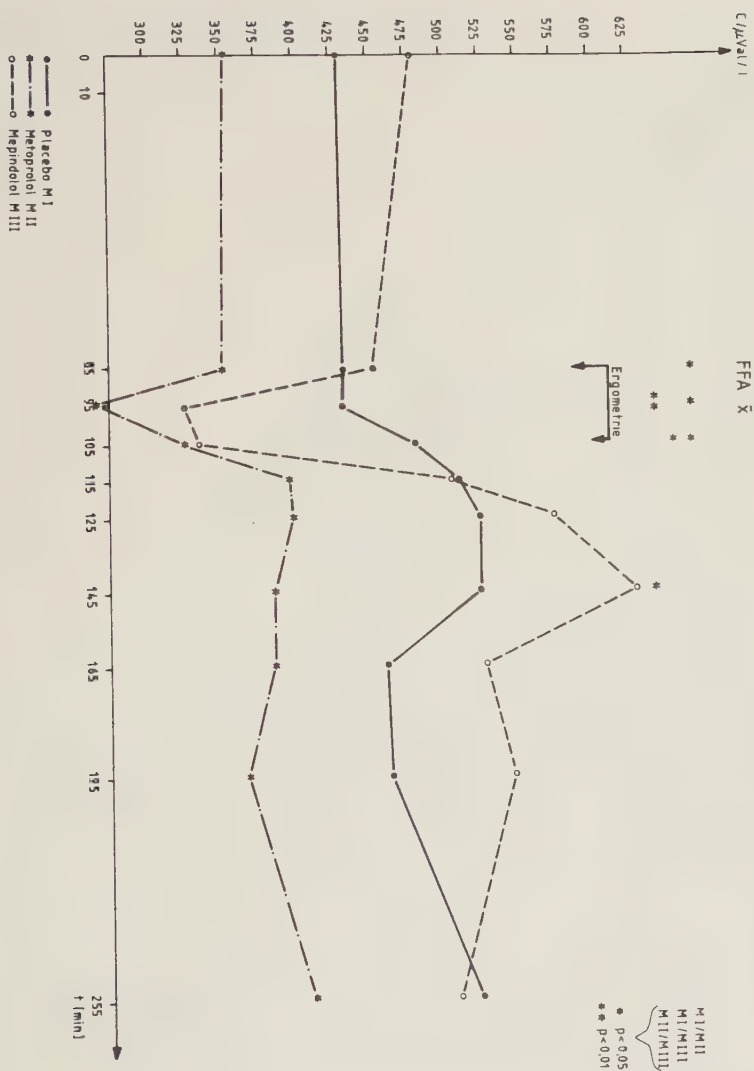


Abb. 19

Graphische Darstellung der Medianwerte der Serumkonzentration an Freien Fettsäuren unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

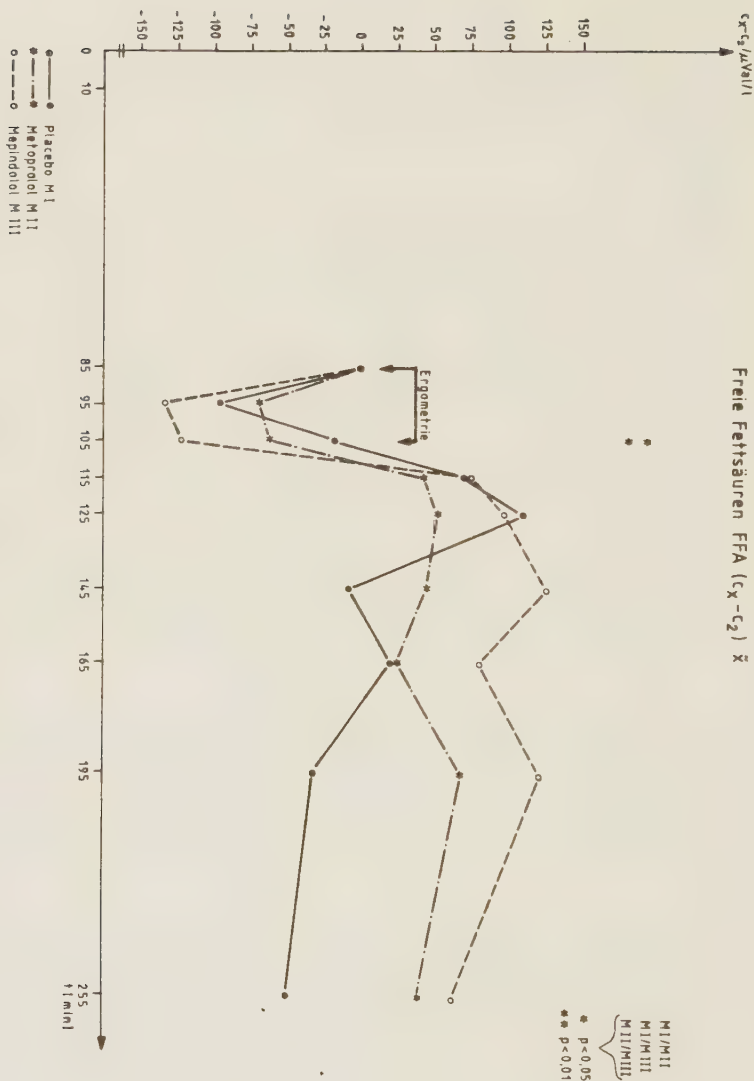


Abb. 20

Graphische Darstellung der Medianwerte der absoluten Änderungen der Serumkonzentration an Freien Fettsäuren unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

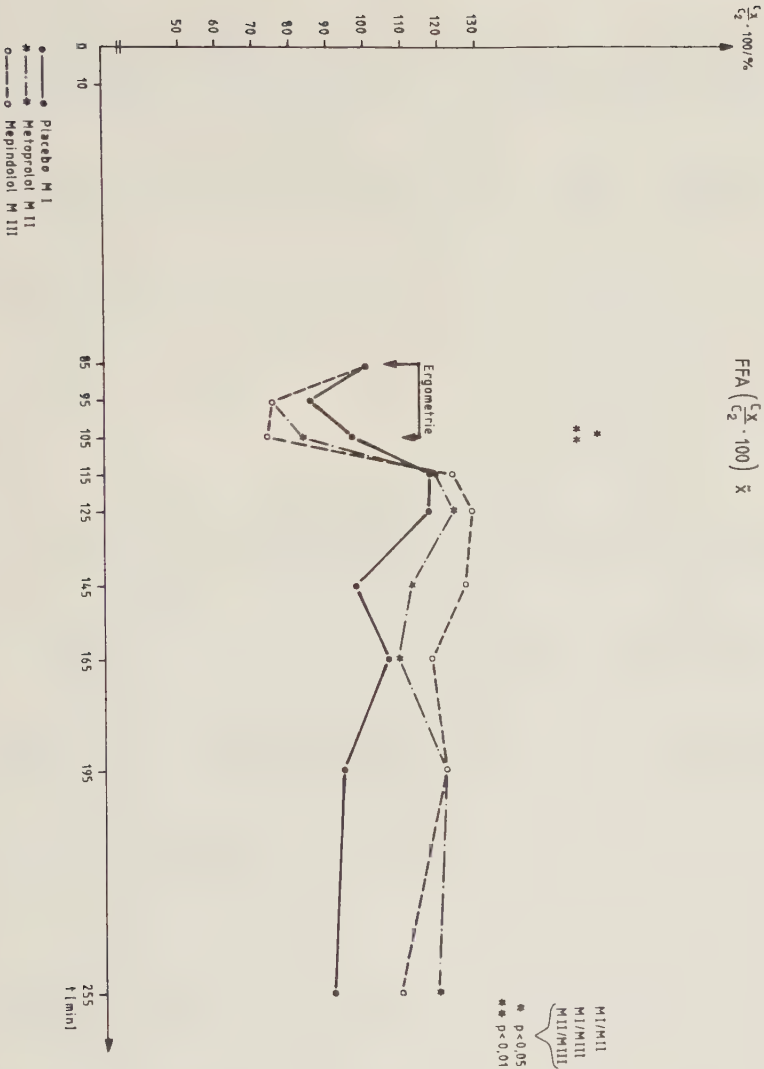


Abb. 21

Graphische Darstellung der Medianwerte der prozentualen Änderungen der Serumkonzentration an Freien Fettsäuren unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

Die Graphiken der absoluten und relativen Konzentrationsänderungen in Bezug auf die Ausgangswerte verdeutlichen den Befund, daß es unter der Gabe von Mepindolol zu einem zu dem größten absoluten und relativen initialen Abfall um 134 $\mu\text{Val/l}$ auf 73,7 %, zum anderen zu dem höchsten Wiederanstieg um 126 $\mu\text{Val/l}$ auf 129 % kam.

Am Ende der Belastungsphase bestand sowohl im Vergleich der absoluten Veränderungen zwischen Mepindolol und Placebo bzw. Metoprolol als auch der relativen Veränderungen zwischen Placebo und Mepindolol bzw. Metoprolol ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied.

Die Bestimmung der Hormone erfolgte, um die im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel aufgezeigten Veränderungen mit der Inkretion von Insulin, Wachstumshormon, Cortisol und Prolaktin deuten zu können. Dabei stellt Insulin das Hormon für den Glucosetransport und den Glycogenaufbau in der Muskelzelle dar, während Cortisol gluconeogenetisch wirkt. Insulin und hGH haben unterschiedliche Effekte auf den Fettstoffwechsel, wobei Insulin indirekt die Lipolyse der intravasalen Neutralfette über die Lipoproteinlipase steigert und indirekt über eine Hemmung der Gewebslipase den Abbau des Depotfettes vermindert. Das hGH steigert im Gegensatz zum Noradrenalin verspätet die Lipolyse. Die Effekte von Prolaktin im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sind bislang noch unklar.

Im Rahmen dieser Studie sollte geklärt werden, inwieweit eine submaximale körperliche Belastung, die mit einem Anstieg des adrenergen Antriebs verbunden ist, die durch α - und β -Rezeptoren regulierte Insulininkretion verändert und inwieweit diese durch zusätzliche β -Rezeptorenblockade beeinflusst wird. Zum näheren Verständnis sei noch einmal auf die Tab. 2 verwiesen, aus der ersichtlich wird, daß α -Stimulation die Inkretion inhibiert, hingegen β -Rezeptorenaktivierung dieselbe verstärkt.

Eine Erhöhung des Noradrenalin führt somit zur verminderten Insulinbildung, die hypothetisch durch zusätzliche β -Rezeptorenblockade noch deutlicher vermindert werden müßte.

Die zu erwartenden Veränderungen der hGH- und Cortisolspiegel bei unter β -Rezeptorenblockade durchgeführter körperlicher Belastung sind ebenfalls unschwer aus dem in der Tab. 2 aufgezeigten Schema abzuleiten.

8. Insulin:

Wie oben dargelegt, kam es unter submaximaler körperlicher Belastung im Kontrollversuch zu einem Konzentrationsabfall von $4,6 \mu\text{E/ml}$ zum Ausgangszeitpunkt auf minimal $2,85 \mu\text{E/ml}$ zum ZP 4. In der sich anschließenden Erholungsphase erhöhte sich die Insulinkonzentration wieder und überschritt nach 60 Min mit $4,85 \mu\text{E/ml}$ ihren Ausgangswert. Danach sank sie bis zum Ende des Versuches auf $4,20 \mu\text{E/ml}$ ab.

wurde vor der Belastung Metoprolol gegeben, war die Insulinkonzentration bis zum Ergometriebeginn bereits von $4,65 \mu\text{E/ml}$ auf $3,45 \mu\text{E/ml}$ gesunken und verringerte sich während dieser bis auf $2,25 \mu\text{E/ml}$. In der darauffolgenden Ruhephase stieg sie innerhalb von 90 Min auf $4,50 \mu\text{E/ml}$ an und fiel danach bis zum Untersuchungsende auf $3,35 \mu\text{E/ml}$ ab.

Auch Mepindolol senkte schon in Ruhe in den 85 Min bis zum Ergometriebeginn die Insulinkonzentration von $4,75 \mu\text{E/ml}$ auf $4,15 \mu\text{E/ml}$. Unter der körperlichen Belastung sank diese bis auf $2,15 \mu\text{E/ml}$ ab (ZP 3). In der nachfolgenden Erholungsphase kam es zu einem überschießenden Anstieg der Insulinkonzentration bis auf einen Maximalwert von $5,65 \mu\text{E/ml}$ zum Zeitpunkt 9. Eine Stunde später betrug diese noch $4,45 \mu\text{E/ml}$.

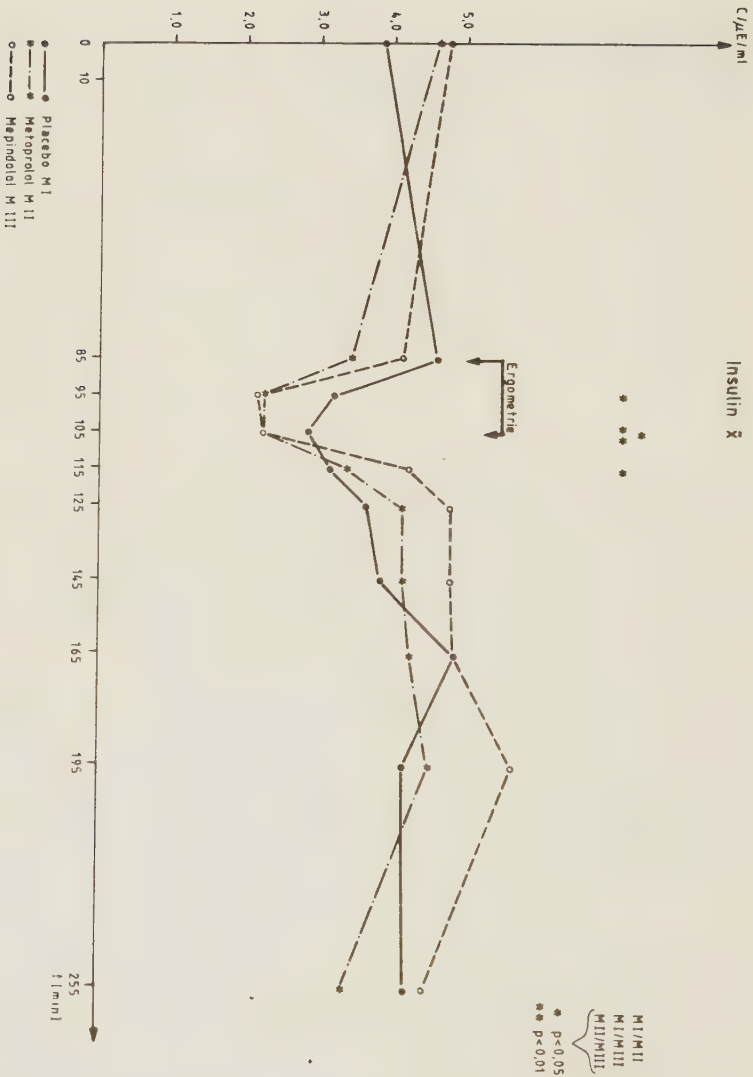


Abb. 22

Graphische Darstellung der Medianwerte der Insulinkonzentration im Serum unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

Der während der Belastung bei allen Medikamenten beobachtete Abfall der Insulinkonzentration erwies sich im Wilcoxon-Test als statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Der Vergleich zwischen dem Metoprolol- und dem Kontrollversuch zeigte, daß am Ende der Ergometrie unter Metoprolol die Insulinbildung signifikant ($p < 0,05$) stärker sank. Auch im Mepindololversuch fanden sich signifikante Differenzen zum Placeboversuch zu den ZP 3, 4 und 5 ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ zum ZP 4). Die beiden Verummedikamente unterschieden sich nicht signifikant in ihrem, die Insulininkretion senkenden Effekt.

Der größte absolute ($-1,85 \mu\text{E/ml}$) und relative (auf 52,6 %) Abfall zeigt sich in der Belastungsphase unter Mepindolol-gabe. In der Erholungsphase findet sich in den beiden Verum-versuchen ein paralleles Verhalten, insbesondere der relativen Veränderungen, deren Niveau nach der Gabe von Metoprolol geringfügig unter demjenigen nach Mepindololmedikation liegt. Im Vergleich Mepindolol/Placebo fanden sich zu den ZP 4 und 5 statistisch signifikante Differenzen ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$) hinsichtlich der absoluten und relativen Veränderungen. Die Berechnung der in der Zeit vom ZP 2 bis zum ZP 9 absolut gebildeten Insulinmenge aus den Flächenintegralen ergab für Metoprolol abzüglich der basalen Inkretion eine Menge RF von $47,0 \mu\text{Emin/ml}$, für Mepindolol nur $10,8 \mu\text{Emin/ml}$.

9. Wachstumshormon:

Im Kontrollversuch betrug die Konzentration an Wachstumshormon hGH vor der Ergometrie $1,460 \text{ ngWHO/ml}$. Die Belastung führte zu einer Konzentrationssteigerung auf maximal $7,940 \text{ ngWHO/ml}$ bis zur 10. Min nach ihrem Ende. Danach fiel die hGH-Konzentration bis auf $1,205 \text{ ngWHO/ml}$ zum Untersuchungsende ab.

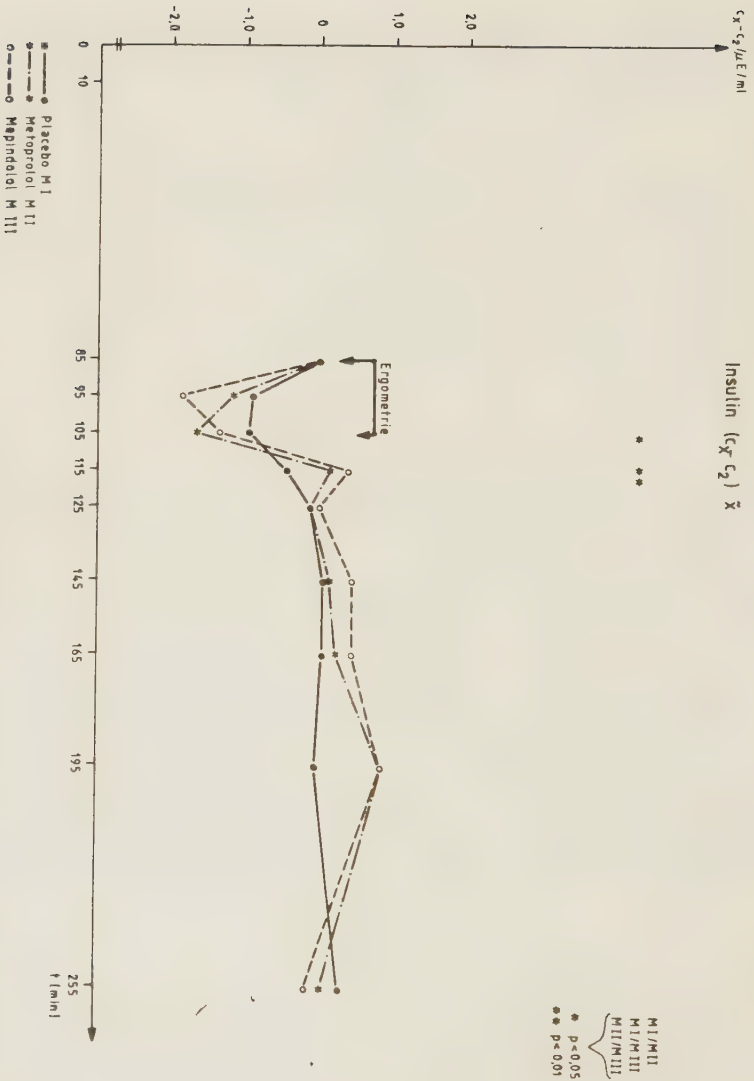


Abb. 23

Graphische Darstellung der Medianwerte der absoluten Änderungen der Insulinkonzentration im Serum unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

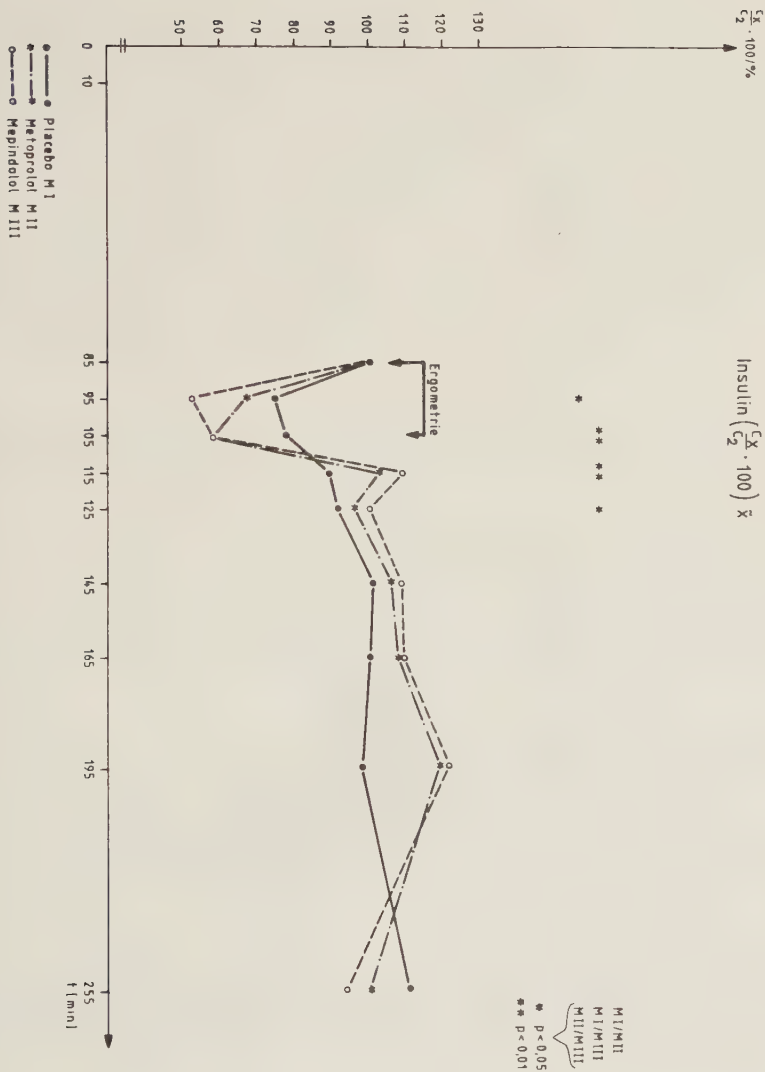


Abb. 24

Graphische Darstellung der Medianwerte der prozentualen Änderungen der Insulinkonzentration im Serum unter Placebo, Änderungen der Insulinkonzentration während und nach 20-minütiger Ergometrie.

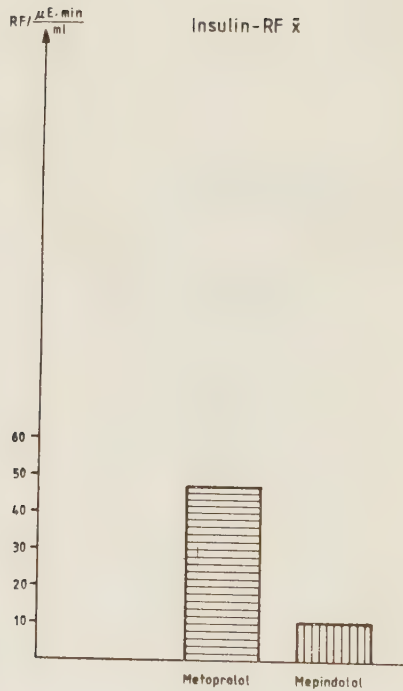


Abb. 25

Graphische Darstellung der während und nach der 20-minütigen Ergometrie unter Metoprolol und Mepindolol ausgeschütteten Insulinmenge.

Metoprolol führte zu dem steilsten und höchsten Anstieg während der Belastung von basal 2,325 ngWHO/ml auf 27,020 ngWHO/ml zum ZP 4, an den sich ein langsamerer Abfall bis auf 2,640 ngWHO/ml am Untersuchungsende anschloß.

Mepindolol erhöhte die hGH-Konzentration von 1,235 ngWHO/ml zum ZP 2 während und kurzzeitig nach der Ergometrie bis auf 15,765 ngWHO/ml zum ZP 5. Anschließend sank die Konzentration auf minimal 1,415 ngWHO/ml innerhalb der nächsten 80 Min. Eine Stunde später betrug sie 1,895 ngWHO/ml.

Der mit der körperlichen Belastung beginnende, hier beschriebene Anstieg der hGH-Konzentration war in allen drei Versuchsreihen statistisch signifikant.

Sowohl der Vergleich zwischen dem Metoprolol- und dem Kontrollversuch als auch dem Mepindololversuch ergab statistisch signifikante Differenzen: Zu fast allen Zeitpunkten lag die hGH-Konzentration im Metoprololversuch deutlich über den in den anderen Versuchen ermittelten Werten.

Die während der gesamten Untersuchung sezernierte hGH-Menge GF war nach der Gabe von Metoprolol mit 18961,3 ngWHOMin/ml mehr als doppelt so groß wie nach Placebo- (8550,0 ngWHOMin/ml) bzw. Mepindolol-gabe (8851,5 ngWHOMin/ml). Durch Subtraktion der basalen Sekretionsmenge ändert sich dieser Befund ganz wesentlich für Mepindolol, wie die umseitigen Säulendiagramme verdeutlichen. Wir ermittelten 774,00 ngWHOMin/ml für die stimulierte hGH-Inkretion RF im Metoprolol-, 678,50 ngWHOMin/ml im Mepindolol- und 260,55 ngWHOMin/ml im Kontroll-versuch.

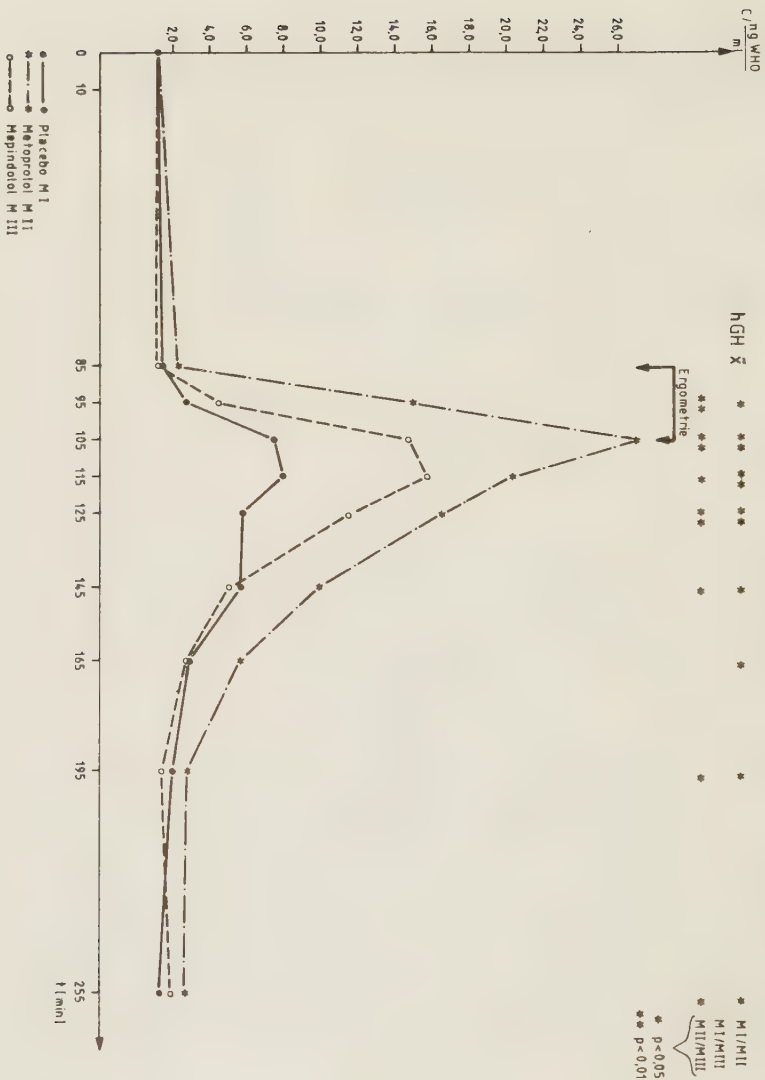


Abb. 26

Graphische Darstellung der Medianwerte der Serumkonzentration an hGH unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

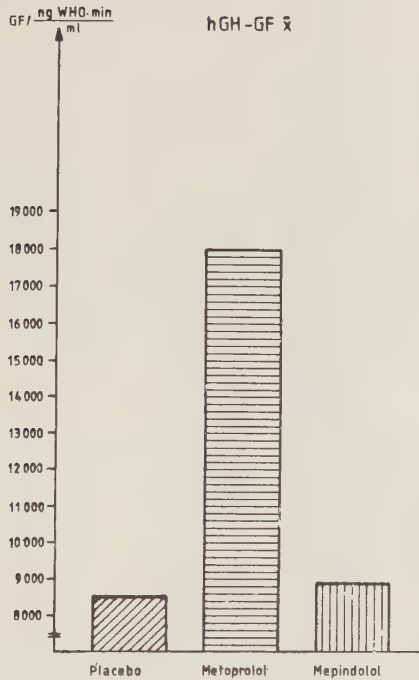


Abb. 27

Graphische Darstellung der vor, während und nach der 20-minütigen Ergometrie unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol sezernierten hGH-Menge.

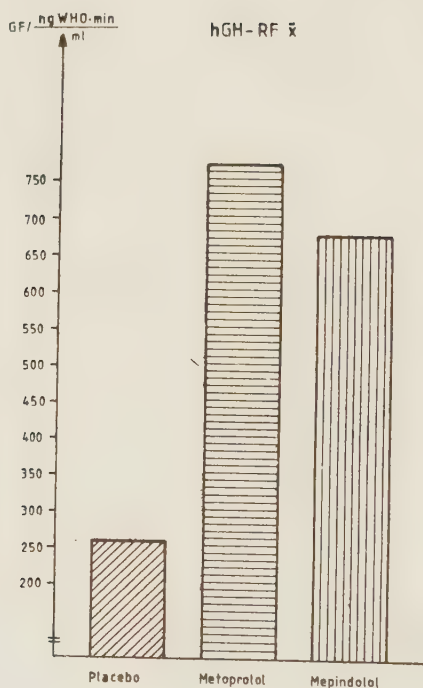


Abb. 28

Graphische Darstellung der während und nach der 20-minütigen Ergometrie unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol ausgeschütteten hGH-Menge.

10. Cortisol:

Das Verhalten der Cortisolkonzentrationen im Plasma ist aus der umseitig abgebildeten Graphik (Abb. 29) ersichtlich:

Im Kontrollversuch fiel die Cortisolkonzentration während der Ergometrie bis in die sich anschließende Ruhephase hinein (ZP 9) von 180 $\mu\text{g/l}$ auf 102,0 $\mu\text{g/l}$ ab und betrug zum Ende des Versuches 116,5 $\mu\text{g/l}$. Gegensätzlich zu diesem Verlauf stieg unter Metoprolol die Cortisolkonzentration von basal 161,5 $\mu\text{g/l}$ während der Belastungs- und der sich anschließenden initialen Erholungsphase auf maximal 208,5 $\mu\text{g/l}$. Danach sank sie zuerst schnell, später etwas langsamer bis zum Versuchsende ab und lag zum Zeitpunkt 10 mit 101,5 $\mu\text{g/l}$ deutlich unter dem Ausgangswert.

Unter Mepindolol stieg die Cortisolkonzentration von 151,5 $\mu\text{g/l}$ in Ruhe bis zum Ende der 20-minütigen Ergometrie auf 230,5 $\mu\text{g/l}$ an und fiel danach ebenfalls anfangs steil, dann etwas sanfter bis zum ZP 9 auf 125,0 $\mu\text{g/l}$ bzw. 129,5 $\mu\text{g/l}$ zum ZP 10 ab.

Der Kontrollversuch und die beiden Versuche unter β -Rezeptorenblockade ergaben somit, daß eine Ergometrie ohne β -Rezeptorenblockade zu einer signifikanten Senkung der Cortisolkonzentration führt. Dagegen führten die beiden Untersuchungen mit Verummedikamenten zu signifikant höheren Cortisolwerten während der körperlichen Belastung. Beim intermedikamentösen Vergleich zwischen Placebo und Metoprolol ergaben sich wie auch beim Vergleich zwischen Placebo und Mepindolol signifikante Unterschiede an den meisten Zeitpunkten, die in der umseitigen Abb. 29 mit x (p 0,05) bzw. xx (p 0,01) gekennzeichnet sind: Während beide β -Rezeptorenblocker zu einem gleichgerichteten und gleichwertigen Anstieg der Cortisolkonzentrationen während der Ergometrie führten, war unter Mepindolol am Versuchsende (ZP 10) die Cortisolkonzentration höher als unter Metoprolol.

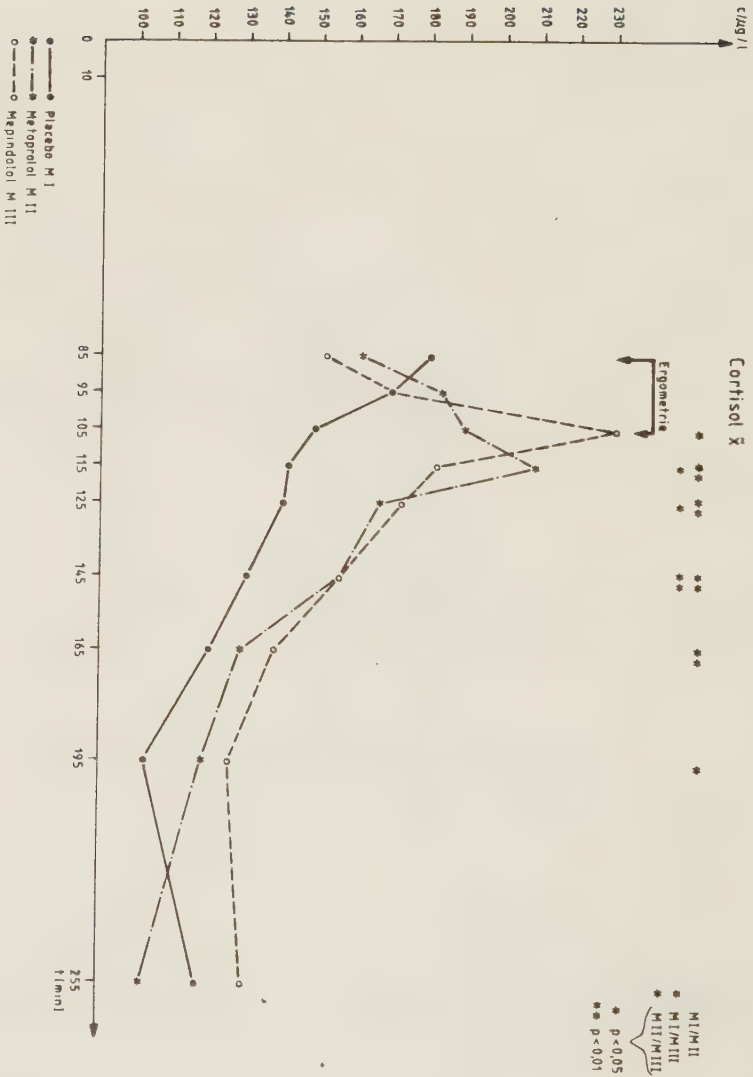


Abb. 29

Graphische Darstellung der Medianwerte der Plasmakonzentration an Cortisol unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol vor, während und nach 20-minütiger Ergometrie.

Die absoluten und relativen Änderungen des Cortisolspiegels in Bezug auf die Ruhewerte sind den Folgenden Abb. 30 und 31 zu entnehmen. Relativ gesehen stieg unter Metoprolol die Konzentration des Cortisols auf das 1,24-fache, unter Mepindolol auf das 1,37-fache an. Absolut gesehen nahm die Cortisolkonzentration unter Metoprolol um 51,0 $\mu\text{g/l}$, unter Mepindolol um 47,5 $\mu\text{g/l}$ zu.

Die in der Beobachtungszeit zwischen den ZP 2 und 9 gebildete Cortisolmenge GF betrug im Kontrollversuch 20795 $\mu\text{gMin/l}$, im Metoprololversuch 23963 $\mu\text{gMin/l}$ und am meisten im Mepindololversuch mit 25215 $\mu\text{gMin/l}$.

11. Prolaktin:

Im Kontrollversuch kam es zu Beginn der Ergometrie zu einer leichten Erhöhung der Prolaktinkonzentration von basal 105,5 $\mu\text{g/l}$ auf 108,0 $\mu\text{g/l}$ zum ZP 3. Anschließend fiel sie kontinuierlich ab und erreichte zum ZP 10 ihren Minimalwert mit 63,5 $\mu\text{g/l}$.

Nach der Gabe von Metoprolol stieg unter der Belastung der Prolaktinspiegel von 106,0 $\mu\text{g/l}$ zum ZP 2 auf maximal 135,0 $\mu\text{g/l}$ zum ZP 4. Nach der Ergometrie kam es zu einem Absinken unter den Ausgangswert auf 66,8 $\mu\text{g/l}$.

Unter Mepindolol nahm die Prolaktinkonzentration während der körperlichen Belastung von basal 94,0 $\mu\text{g/l}$ auf 86,0 $\mu\text{g/l}$ ab. In den ersten 10 Min der Ruhephase zeigte sich ein mäßiger Konzentrationsanstieg auf 93,0 $\mu\text{g/l}$ und danach ein ähnlicher Abfall wie im Kontrollversuch bis auf 58,0 $\mu\text{g/l}$.

Beim intramedikamentösen Vergleich ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede der Prolaktinspiegel bezüglich des jeweiligen Ausgangswertes erst in der späten Erholungsphase.

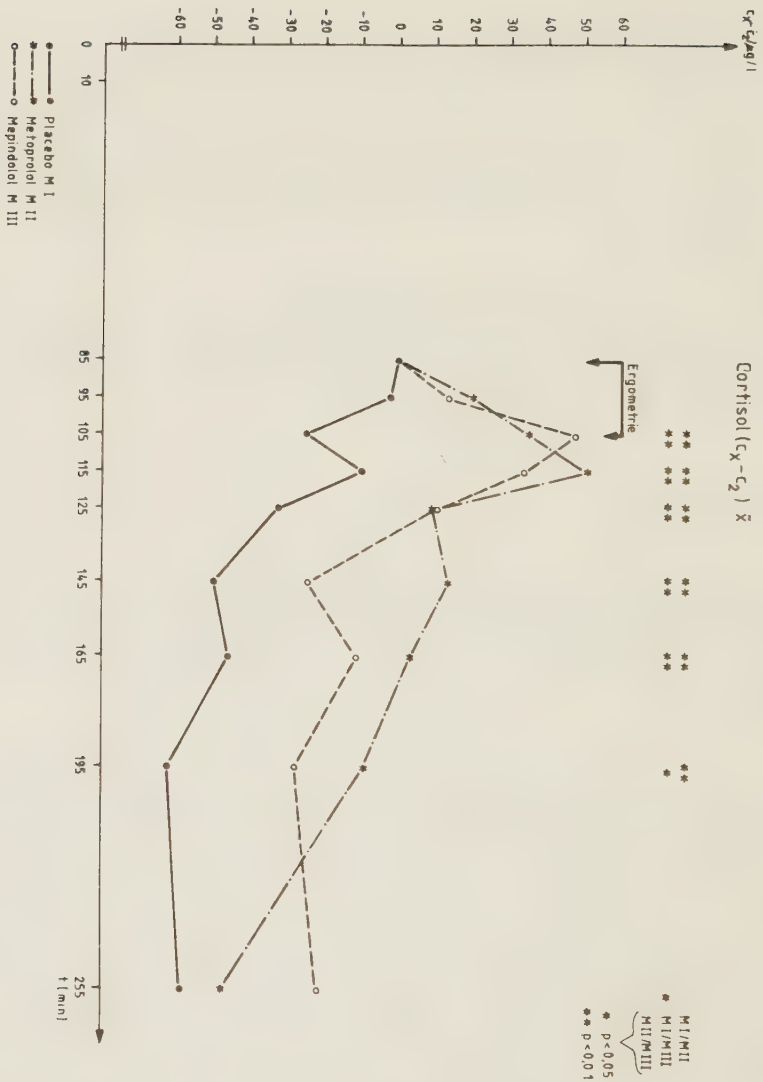


Abb. 30

Graphische Darstellung der Medianwerte der absoluten Änderungen der Plasmakonzentration an Cortisol unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

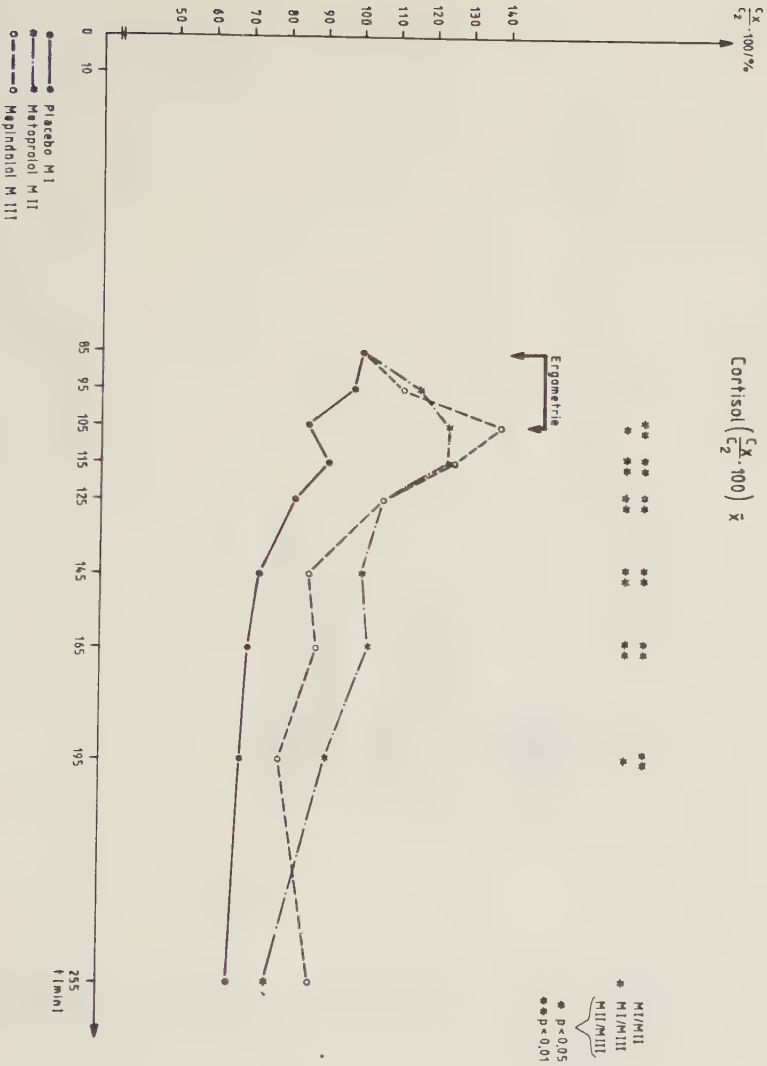


Abb. 31

Graphische Darstellung der Medianwerte der prozentualen Änderungen der Plasmakonzentration an Cortisol unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

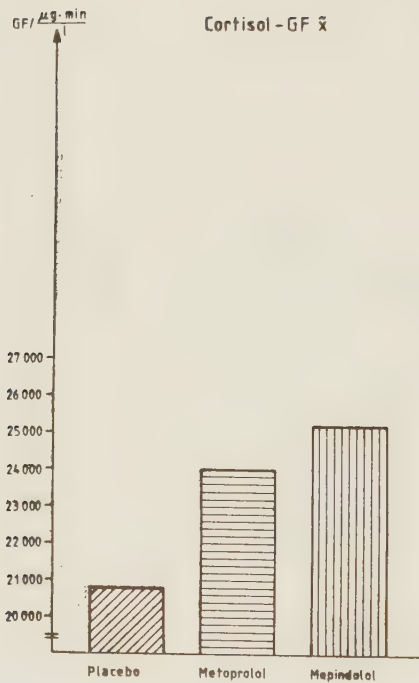


Abb. 32

Graphische Darstellung der während und nach der 20-minütigen Ergometrie unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol gebildeten Cortisolmenge.

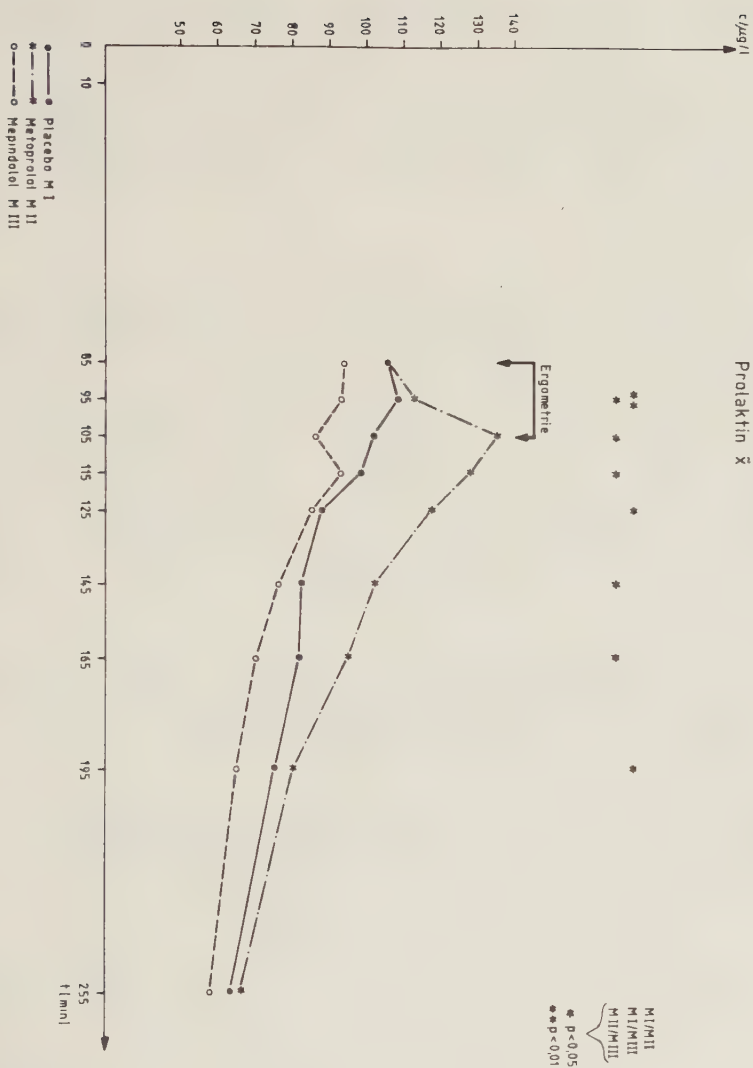


Abb. 33

Graphische Darstellung der Medianwerte der Plasmakonzentration an Prolaktin unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

Bei nahezu identischen Ausgangswerten wie im Kontrollversuch führte der β_1 -selektive Blocker Metoprolol im Gegensatz zum nicht cardio-selektiv wirkenden Mepindolol zu einer auffälligen Erhöhung des Prolaktinspiegels (die im intermedikamentösen Vergleich signifikant unterschiedlichen Werte sind in der Abb. 33 mit x ($p < 0,05$) bzw. xx ($p < 0,01$) gekennzeichnet).

Die absoluten und relativen Änderungen des Prolaktinspiegels bezüglich der Ruhewerte sind den Abb. 34 und 35 zu entnehmen: In der Belastungsphase stieg unter Metoprolol die Prolaktinkonzentration um $17,0 \mu\text{g/l}$ auf das 1,17-fache des Ausgangswertes an, wohingegen es im Mepindololversuch während dieser nahezu konstant blieb ($-0,3 \mu\text{g/l}$ bzw. $-0,02 \%$). Der Prolaktinabfall bis zum Versuchsende war unter Mepindolol am stärksten (um $30,3 \mu\text{g/l}$ auf $63,6 \%$). Signifikante Unterschiede zwischen den drei Versuchen sind in den Abb. 34 und 35 wie schon oben beschrieben gekennzeichnet.

Da in dieser Versuchsreihe die Prolaktinkonzentration z. T. unter ihren Ausgangswert absank, wurde nur die Gesamtmenge GF einschließlich der Basalinkretion des zwischen den ZP 2 und 9 sezernierten Prolaktins berechnet.

Im Kontrollversuch wurden $13310 \mu\text{gMin/l}$, im Metoprololversuch $16970 \mu\text{gMin/l}$ und im Mepindololversuch $11960 \mu\text{gMin/l}$ gebildet.

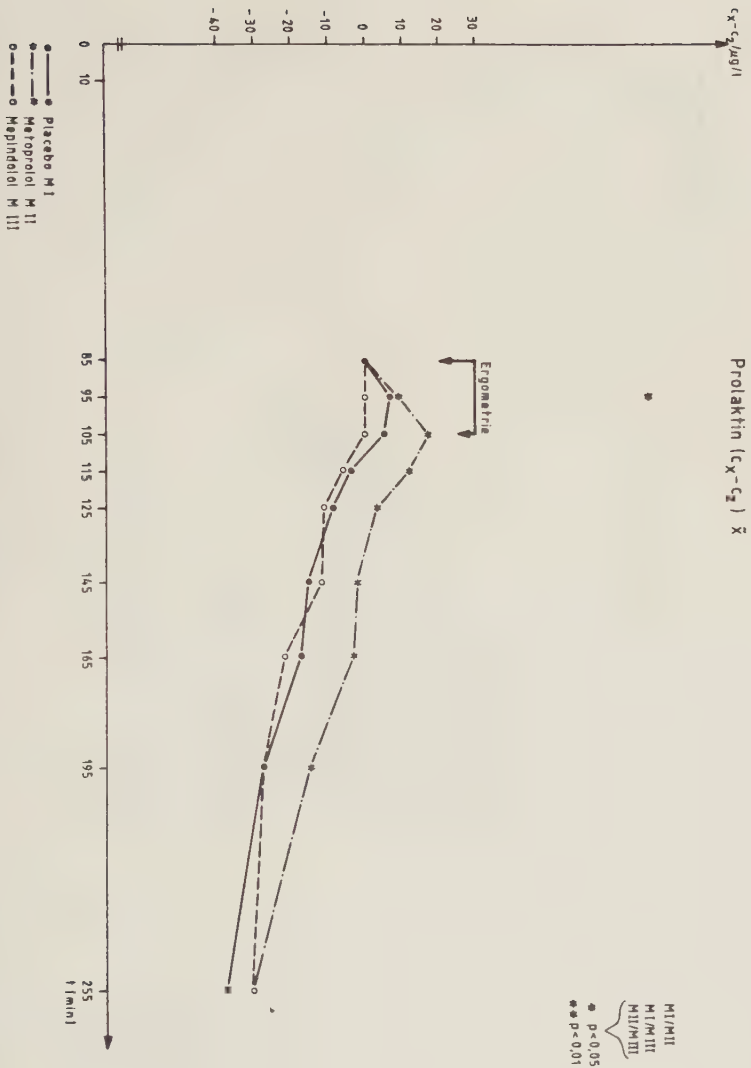


Abb. 34

Graphische Darstellung der Medianwerte der absoluten Änderungen der Prolaktinkonzentration im Plasma unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol während und nach 20-minütiger Ergometrie.

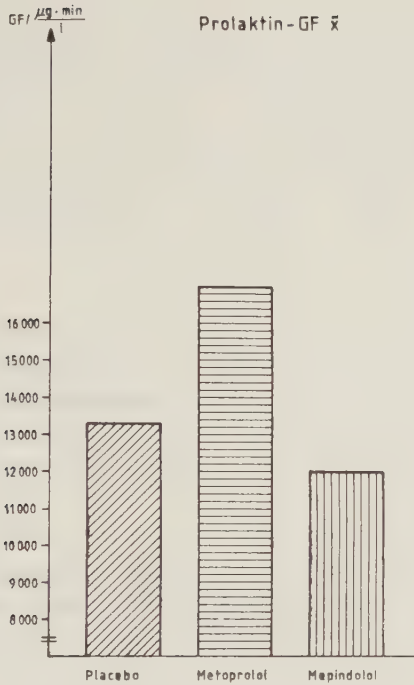


Abb. 36

Graphische Darstellung der während und nach 20-minütiger Ergometrie unter Placebo, Metoprolol und Mepindolol gebildeten Prolaktinmenge.

IV. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, bei kreislaufgesunden, freiwilligen Versuchspersonen die Effekte des bekannten cardio-selektiven β -Rezeptorenblockers, Metoprolol, das im Handel als Beloc^R geführt wird, mit denen eines Abkömmlings des Pindolols, dem Mepindolol, zu vergleichen. Die letztgenannte Substanz, die jetzt als Corindolan^R auf dem Markt geführt wird, unterscheidet sich von dem cardio-selektiven β -Rezeptorenblocker durch eine intrinsische Aktivität und durch β_1 - und β_2 -Rezeptoren-blockierende Wirkungen.

Beide Substanzen wurden in einer aus Literaturangaben (32) ermittelten, hämodynamisch äquipotenten Dosierung gegeben. Darunter verstanden wir einen nahezu gleichgerichteten Effekt auf den systolischen Blutdruck, den arteriellen Mitteldruck und die Herzfrequenz sowohl in Ruhe wie auch unter körperlicher Belastung.

Eine körperliche Belastung war in dieser Untersuchungsreihe erforderlich, um die β -Rezeptoren-blockierenden Wirkungen dieser beiden Medikamente bei nahezu maximalen adrenergen Antrieb zu testen. In Anbetracht der Tatsache, daß die Dimensionierung der körperlichen Belastung auf erhebliche Schwierigkeiten infolge der physiologischerweise unterschiedlichen Körperzusammensetzung beider Geschlechter stößt, wurde in dieser Untersuchungsreihe nicht das Körpergewicht, sondern die Zellmasse, die weitgehend mit der Muskelmasse identisch ist, zugrunde gelegt. Die Bestimmung der Zellmasse erfolgte hier mit Hilfe des Body Counters über eine Messung des natürlichen Isotops ⁴⁰Kalium, wobei mit bekannten Formeln nicht nur die fettfreie Körpermasse, sondern auch die Zell- bzw. Muskelmasse bestimmt werden können. Somit war es möglich, eine auf diese Muskelmasse dosierte Belastung für beide Geschlechter vorzugeben. Sie betrug 3,3 Watt/kg Zellmasse. Ferner wurde die Belastung in beiden Gruppen über einen identischen

Zeitraum von 20 Min durchgeführt, wobei natürlich trotz dieser Normierung die Belastung infolge eines unterschiedlichen Trainingszustandes der Probanden differieren kann.

Durch diese angepaßte Belastung konnte sowohl mit als auch ohne Blockade der β -Rezeptoren neben der Hämodynamik das Verhalten der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel untersucht und zu der Frage Stellung genommen werden, ob die beiden β -Rezeptorenblocker unterschiedlich in den Stoffwechsel und die endokrine Sekretion eingreifen.

1. Hämodynamische Parameter:

Die Messung der hämodynamischen Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz an drei verschiedenen Testtagen, die jede Versuchsperson zu durchlaufen hatte und an denen in ganz unterschiedlicher Reihenfolge Placebo, Metoprolol oder Mepindolol verordnet wurden, zeigte, daß mit beiden β -Rezeptorenblockern die seit langem bekannten (75, 98, 37, 43, 27) Wirkungen auf das Verhalten von Herz und Kreislauf in gleichem Maß nachvollziehbar waren. Es kam zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Gleichzeitig stieg auch die Herzfrequenz unter der Belastung geringer an als im Kontrollversuch, wobei sich nach Gabe des unspezifischen β -Rezeptorenblockers Mepindolol eine stärkere Hemmung als nach Metoprolol nachweisen ließ. Das in der Praxis zur Beurteilung der Coronarreserve herangezogene Produkt aus dem systolischen Blutdruck und der Herzfrequenz, das Druck-Frequenz-Produkt DFP, zeigte während der körperlichen Belastung für beide β -Rezeptorenblocker einen signifikant geringeren Wert als für Placebo. Mit Hilfe dieses Produktes kann man den vorsichtigen Schluß ziehen, daß mit dem nicht-selektiven β -Rezeptorenblocker Mepindolol, in einer einmaligen Dosis von 10 mg gegeben, ein gleicher "sauerstoffeinsparender Effekt" erreicht wird wie mit der Gabe von 100 mg Metoprolol.

Von besonderem Interesse dieser Arbeit war die Frage nach der Beeinflussbarkeit des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels durch den cardio-selektiven bzw. den nicht-cardio-selektiven β -Rezeptorenblocker in Ruhe und unter Belastung.

2. Fettstoffwechsel:

Vorab ein kurzer Abriß der aktuellen Kenntnisse über die Steuerung des Lipidstoffwechsels:

Freie Fettsäuren stellen eine der Hauptquellen für die Energieversorgung im Hungerzustand dar. Sie werden durch die Katecholamin-gesteuerte Lipolyse gewonnen und hauptsächlich in Leber und Muskel metabolisiert.

Der stimulierende Effekt der Katecholamine wird durch die Bindung des Transmitters an einen - von LANDS als β_1 -klassifizierten - stereospezifischen Rezeptor in der Adipocytenmembran initiiert (39, 62), wobei dieser positive Mediatoreffekt von anderen Autoren teils β_1 - und β_2 -Rezeptoren (1, 23), teils β_2 -Rezeptoren (42, 49, 109) zugeordnet wird. Dagegen üben die ebenfalls in der Fettzellenmembran lokalisierten alpha-Rezeptoren einen antagonistischen Effekt aus (15, 39, 82).

Nach der Bindung des katecholaminergen Agonisten kommt es zu einem kaskadenartigen Reaktionsablauf, währenddessen über eine Aktivierung der Adenylcyclase die intracelluläre Konzentration von cAMP ansteigt und somit primär eine Proteinkinase und dadurch wiederum die Triglyceridlipase aktiviert werden, woraufhin die Triglyceride des Fettgewebes in Freie Fettsäuren und Freies Glycerin gespalten werden (16, 54).

Daneben führt die Katecholaminausschüttung indirekt über eine alpha-Rezeptor vermittelte Inhibition der Insulininkretion zu einer Reduktion der Insulin-bedingten Lipolysehemmung (38,63).

Da außerdem die Durchblutung des Fettgewebes für die Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen Freisetzung und Wiederveresterung der Freien Fettsäuren von Bedeutung ist, beeinflusst die Katecholamin-bedingte Minderperfusion diesen Prozeß (113).

Das Verhalten der Lipolyse unter körperlicher Belastung kann auf dem Boden der oben skizzierten katecholaminergen Stimulation verstanden werden, wie zahlreiche Studien gezeigt haben (38).

So kam es in unserer Untersuchungsreihe im Kontrollversuch unter der ergometrischen Belastung absolut gesehen zunächst zu keiner Änderung der Konzentration an Freien Fettsäuren, wohingegen sie im Vergleich zur Ausgangskonzentration relativ gesehen abnahm, und danach zu einem Anstieg derselben. Dieser Befund muß dahingehend gedeutet werden, daß zwar über den adrenergen Antrieb das cyclische AMP in den Fettzellen aktiviert und dadurch die Lipolyse verstärkt wird (16), jedoch der Verbrauch zu Beginn der Tätigkeit großer Muskelgruppen diese Mobilisation übersteigt (19).

Anders verhielten sich erwartungsgemäß die Konzentrationen der Freien Fettsäuren unter Metoprolol- und Mepindololgabe: Unter beiden β -Rezeptorenblockern kam es bereits in der initialen Belastungsphase zu einer Konzentrationsabnahme der Freien Fettsäuren, die unter Mepindolol eindeutig stärker war als unter Metoprolol - ein Befund, der mit den Untersuchungen von LOHMANN (71) und WILLIAM-OLSSON (110) übereinstimmt und für eine stärkere Hemmung der Katecholamin-induzierten Lipolyse durch eine gemischte β -Rezeptorenblockade als durch eine selektive Hemmung der β_1 -Rezeptoren spricht (102). Auch DEACON beobachtete unter Stressbedingungen, wie sie eine Insulinbelastung darstellt, einen zusätzlichen, β_2 -abhängigen Mechanismus der Lipolyse (23). Im Gegensatz dazu fand FRANZ keine verstärkte Hemmung der Lipolyse bei unspezifischer β -Rezeptorenblockade (36) bzw. eine stärkere Hemmung bei selektiver β_1 -Rezeptorenblockade (37).

Unter beiden β -Rezeptorenblockern kam es nach Absetzen der Belastung zu einem überschießenden Anstieg der Konzentration an Freien Fettsäuren, der unter Mepindolol stärker als unter cardioselektiver β -Rezeptorenblockade mit Metoprolol ausfiel und wodurch die initiale Negativbilanz wieder ausgeglichen wird.

Ein weiterer Beweis für die verminderte Bildung Freier Fettsäuren unter β -Rezeptorenblockade ist das Verhalten des Freien Glycerins als Teil des gespaltenen Neutralfettes. Es zeigte im Kontrollversuch einen wesentlich stärkeren Anstieg während der körperlichen Belastung als unter Metoprolol und Mepindolol, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen der cardio-selektiven und der nicht cardio-selektiven β -Rezeptorenblockade ablesen ließ.

3. Kohlenhydratstoffwechsel:

Welchen Effekt haben nun die Katecholamine und ihre Antagonisten auf den Kohlenhydratspiegel unter körperlicher Belastung? Im Ruhezustand spielt die Verbrennung der Kohlenhydrate eine untergeordnete Rolle, die Fette liefern die meiste Energie. Unter körperlicher Belastung jedoch erlangt die Kohlenhydratverbrennung eine größere Bedeutung, auch wenn die Fette wichtige Energiesubstrate bleiben (51).

Die die Gluconeogenese und die Glycogenolyse stimulierenden adrenergen Effekte führen zu einer Hyperglykämie und können nur durch simultane Gabe von α - und β -Rezeptorenblockern unterdrückt werden (3, 22). Untersuchungen bei ketoazidotischen Patienten sowie verschiedene Tierexperimente ermittelten einen α -Rezeptor-stimulierten, c-AMP-unabhängigen Aktivierungsmechanismus der hepatischen Glycogenolyse und einen über β -Rezeptoren stimulierten, c-AMP-abhängigen Mechanismus der Glycogenolyseaktivierung im Muskel (99, 106).

Die in unserer Untersuchungsreihe beobachtete relative Konstanz des Glucosespiegels während der ergometrischen Belastung ist mit einer initialen Glycogenmobilisation im Muskel selbst und einer verzögerten Nutzung der Blutglucose, die durch die hepatische Glycogenolyse und Gluconeogenese konstant gehalten wird, zu erklären. Dabei ließ die von uns gewählte Belastungsstärke es nicht zur vollständigen Entleerung der Glycogenspeicher in der Leber kommen (108).

Da das Verhalten des Glucosespiegels sich nach beta-Rezeptorenblockade nicht signifikant gegenüber dem Kontrollversuch änderte, gewinnt die Hypothese LUNDBORG's (73) an Bedeutung, derzufolge die arbeits-induzierte Muskel-Glycogenolyse unabhängig von adrenergen Rezeptoren abläuft. Ebenso beobachtete auch DEACON, daß eine unspezifische β -Rezeptorenblockade hauptsächlich zu einer Hemmung der hepatischen Glycogenolyse führt (24). Gleichfalls konnte ABLAD keinen Unterschied zwischen dem selektiven β -Rezeptorenblocker Metoprolol und dem unspezifisch wirksamen Propranolol hinsichtlich der Glucosekonzentration feststellen (1). Auch KEUL (57) und KINDERMANN (58) beschreiben keine signifikante Änderung des Glucosespiegels nach β_1 -selektiver Rezeptorenblockade.

Im Gegensatz dazu registrierten FRANZ (35) und auch LOHMANN (71) nach gemischter β -Rezeptorenblockade hypoglykämische Stoffwechsellagen, die sie auf eine Blockierung der von β_2 -Rezeptoren regulierten Glycogenolyse, insbesondere im Muskel, zurückführten.

Ein zweiter Parameter für die Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels ist das Lactat als Maß für die anaerob geleistete Muskelarbeit (7, 45) sowie als Bilanz zwischen dem glycolytischen Stoffwechsel und der Pyruvatoxidation im Citratcyclus (108), in den es als gluconeogenetischer Vorläufer vor allem in Herz, Leber, Skelettmuskel, Nieren und Gehirn eingeschleust wird (7).

Analog zu LUNDBORG (73) beobachteten wir während der ergometrischen Belastung einen in allen drei Versuchen nahezu identischen Anstieg der Lactatkonzentration, der mit einer gesteigerten Lactatbildung, einem verminderten Abtransport von Lactat zur Leber und eventuell auch mit einem verminderten Abbau von Lactat in der Leber selbst erklärt werden kann (108).

Hinsichtlich der Lactatbildung gibt es unterschiedliche Befunde: ein Teil der Autoren, speziell auch aus unserem Untersuchungskreis wie HARTMANN (46) und HENDRICKS (48), fand unter der Gabe von Mepindolol und Propranolol einen Anstieg der Lactatbildung. Als Erklärung für diese gesteigerte Lactatproduktion wurde von ihnen die auf β -Rezeptorenblockade zurückzuführende Minderdurchblutung der Beinmuskulatur wie auch der intestinalen Gefäße angegeben. Dagegen zeigen Untersuchungen von ÅSTRÖM (5), FRANZ (35, 36) und KEUL (57) eine verminderte Lactatfreisetzung bzw. Lactatkonzentration sowohl unter unspezifischer, also gemischter, wie unter selektiver β -Rezeptorenblockade, die mit einer Inhibition der Muskel-Glycogenolyse erklärt wird.

LANZ fand bei ähnlichen Untersuchungen im Coronarsinus sogar eine gesteigerte Lactatextraktion unter unspezifischer β -Rezeptorenblockade mit Mepindolol (65).

Die Betrachtung des Verhaltens der Glucose- und Lactatkonzentration allein unter ergometrischer Belastung bedarf auch einer kritischen Würdigung der den Glucosehaushalt regulierenden Hormone. Dazu gehören das Insulin, das Cortisol und als weitere antagonistische Komponente neben dem Cortisol auch das Wachstumshormon hGH sowie das Prolaktin.

4. Glucoregulatorische Hormone:

a) Insulin

Auch wenn die Steigerung der Glucosekonzentration im Plasma den stärksten physiologischen Stimulus, vermittelt durch das gastric-inhibitory-polypeptide (GIP), der Insulininkretion darstellt (92), hat das sympathische Nervensystem einen weiteren wichtigen modulierenden Einfluß, wobei eine Aktivierung der alpha-Rezeptoren zu einer Inhibition, eine Aktivierung

der beta-Rezeptoren zu einer Stimulierung der Insulinsekretion führt (84, 114). Des weiteren stimulieren die Nebennierenrindensteroid, das Wachstumshormon sowie Aminosäuren, Lipide und Ketonkörper die Insulininkretion (56, 92, 105).

Insulin führt zu einer gesteigerten Glucoseaufnahme in die Muskel- und Fett-, jedoch nicht in die Leberzelle, aktiviert in der Muskel- und Leberzelle die Glycogensynthetase und fördert die Glycolyse sowie die Umwandlung von Glucose in Speicherlipide in der Fettzelle. Andererseits inhibiert es die Lipolyse im Fettgewebe und die hepatische Gluconeogenese (69).

Wie experimentelle Beobachtungen gezeigt haben (6, 36, 50, 71, 73, 102) und wie auch die Verlaufsbeobachtung der Insulinkonzentration in unserem Kontrollversuch aufzeigte, wird unter körperlicher Belastung weniger Insulin vom Pancreas abgegeben. Dieser Effekt kommt durch die oben beschriebene alpha-adrenerg vermittelte Hemmung der Inselzellen zustande. Die während der körperlichen Belastung vermehrt freigesetzten Katecholamine üben hinsichtlich der Glycogenolyse, der Gluconeogenese und der Lipolyse eine Insulin-antagonistische Wirkung aus. Hingegen unterstützen sie die Glucoseaufnahme in die arbeitende Muskelzelle, so daß das Restinsulin z.B. bei Diabetikern in dieser Situation noch einen permissiven Effekt auf die muskuläre Glucoseaufnahme ausübt (95, 108, 110).

Zusätzliche beta-Rezeptorenblockade verstärkt die belastungsbedingte, über alpha-Rezeptoren vermittelte Inhibition der Insulininkretion. Diese, von verschiedenen Autoren schon beschriebenen Beobachtungen (6, 50, 71, 72, 90, 102, 110, 115) konnten wir hier insofern bestätigen, als daß sowohl unter unspezifischer als auch unter β_1 -selektiver Rezeptorenblockade die Insulininkretion unter dem adrenergen Antrieb weiter

abnahm. Im Sinne eines Rebound-Effektes kam es in der Erholungsphase zu einer überschießenden Insulininkretion.

b) Wachstumshormon hGH:

In der Regulation des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels hat das hGH eine nicht unwesentliche Bedeutung. Zahlreiche Faktoren beeinflussen seine Ausschüttung: Zum einen ein adrenerger Mechanismus, wobei eine Stimulierung der alpha-Rezeptoren einen fördernden Effekt bewirkt (10). Weiterhin wird die hGH-Sekretion durch abfallende Blutglucosespiegel, eine Insulin-induzierte Hypoglykämie, längere Fastenperioden sowie allgemeine Situationen des physischen und psychischen Stresses, aber auch Schlaf, Fieber und Vollnarkose gesteigert (41, 61, 104). Initial, d.h. innerhalb der ersten 30 Min bewirkt das hGH einen Abfall der Konzentrationen an Freien Fettsäuren sowie Glucose im Blut, danach bis zum Ende der vierten Stunde eine Stimulierung der Lipolyse mit einem konsekutiven Anstieg der Konzentration an Freien Fettsäuren und Freiem Glycerin im Blut (61).

Auch wir konnten die schon von anderen Autoren (28, 44, 50, 80, 97) beobachtete vermehrte hGH-Inkretion allein unter dem adrenergen Antrieb, wie ihn eine körperliche Belastung darstellt, in unserem Kontrollversuch nachweisen. Analog zu den oben skizzierten Regulationsmechanismen wurde diese vermehrte hGH-Ausschüttung durch zusätzliche, insbesondere selektive beta-Rezeptorenblockade noch forciert.

c) Cortisol

Die über den hypothalamischen Corticotropin-Releasing-Factor (CRF) gesteuerte hypophysäre ACTH-Sekretion, die von tageszeitlichen Schwankungen und physischen sowie psychischen Streßsituationen abhängig ist (93), reguliert die Cortisol-

ausschüttung aus der Nebennierenrinde (61), wobei die Streß-situation den bestehenden negativen feed-back-Mechanismus aufhebt (93).

Dabei modulieren alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren die ACTH-Sekretion dergestalt, daß eine Stimulierung der alpha-Rezeptoren zu einer Steigerung, eine Stimulierung der beta-Rezeptoren zu einer Inhibition der ACTH-Inkretion führt (79).

Als glucoregulatorisches Hormon hat das Cortisol eine Insulin-antagonistische Wirkung, es fördert über den Mechanismus der Enzyminduktion die Gluconeogenese hauptsächlich in der Leber (61) und verstärkt die Glycogenolyse im Muskel sowie in der Leber (113). Analog zu den oben beschriebenen Mechanismen beobachteten auch wir im Kontrollversuch unter dem adrenergen Antrieb eine vermehrte Cortisolausschüttung, die durch zusätzliche, insbesondere unspezifische beta-Rezeptorenblockade noch verstärkt wurde; diese verstärkte ACTH-Aktivierung im Vergleich zur selektiven β_1 -Rezeptorenblockade wurde bereits auch von FRANZ (36) berichtet.

Von verschiedenen Herstellern β -Rezeptoren blockierender Substanzen wird immer wieder auf eine mögliche Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage hingewiesen, da z. B. Propranolol bei insulinpflichtigen Diabetikern die Erholung von der Insulin induzierten Hypoglykämie zu verlängern scheint (68, 102, 110) und die vegetativen Symptome der Hypoglykämie vom Patienten dann nicht mehr wahrgenommen werden (70). Im Prinzip müßte eine Senkung der Insulinkonzentration mit einer Erhöhung des Glucosespiegels verknüpft sein. Da aber die β -Rezeptorenblocker zusätzlich noch einen hemmenden Effekt auf die Glycogenolyse ausüben, wird dann eher eine Tendenz zur Normo- bis Hypoglykämie bestehen, sofern der Effekt auf die Glycogenolyse stärker ist als der auf die Insulininkretion. Darüberhinaus steht den hypoglykämisierenden Effekten der β -Sympathikolytica als sekundärer Mechanismus

die hier nachgewiesene Erhöhung der contrainsulären Hormone wie hGH und Cortisol entgegen (40).

d) Prolaktin

Im Rahmen dieser Studie wurde ferner zu der Frage Stellung genommen, ob dem Prolaktin eine Bedeutung bei der Regulation im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel zukommt und wie die Prolaktin-Sekretion sich unter Belastung und β -Rezeptorenblockade verhält.

Normalerweise wird die Sekretion des auch beim Menschen contrainsulär wirksamen, die Lipolyse steigernden Prolaktins (125) durch einen hypothalmischen Faktor PIF inhibiert, der möglicherweise dem catecholaminergen Transmitter Dopamin entspricht (34, 76, 88). Neben einer Aktivitätsminderung von PIF wird eine vermehrte Prolaktininkretion vermutlich durch zwei andere Faktoren, Prolaktin releasing factor PRF und TSH releasing hormone TRH bewirkt (34). Obwohl in vitro Versuche an isolierten Rattenhypophysen gezeigt haben, daß die peripher freigesetzten Katecholamine einen sowohl durch alpha- als auch durch beta-Rezeptorenblockade aufhebbaren inhibitorischen Einfluß auf die Prolaktinsekretion ausüben (8, 76, 80), haben andere Untersuchungen gezeigt, daß körperliche Tätigkeit, insbesondere ergometrische Belastung, Hypoglykämie und Stress eine vermehrte Prolaktinausschüttung zur Folge haben (29, 81, 101, 111).

In unserer Untersuchungsreihe führte der adrenerge, durch die ergometrische Belastung implizierte Antrieb zu einer nur diskreten Steigerung der Prolaktininkretion, die durch selektive β_1 -Blockade hier durch Metoprolol deutlich forciert und durch unspezifische beta-Rezeptorenblockade (Mepindolol) eher vermindert wurde. Dieser Befund deutet darauf hin, daß β_1 -Rezeptoren die Aktivität des PIF steigern, β_2 -Rezeptoren dagegen möglicherweise mindern.

Die genauen Mechanismen der Regulation des Prolaktinspiegels, insbesondere in Belastungs- bzw. Stresssituationen, bleiben jedoch weiterhin unklar und stellen damit Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen dar.

V. Zusammenfassung

Tab. 7

ZP = Zeitpunkt Veränderungen gegenüber Placebo:	Ruhe (ZP 2) Mep Met	Ergo (ZP 4) Mep Met	Erhol. (ZP 5) Mep Met	Erhol. (ZP 7-9) Mep Met
BLUTDRUCK				
systolisch	(-) (-)	-	(-) (-)	Ø Ø
diastolisch	Ø (-)	Ø	Ø Ø	Ø Ø
HERZFREQUENZ	Ø (-)	- - - -	(-) -	Ø Ø
DOPPELPRODUKT	Ø -	- - - -	- - -	Ø Ø
.....				
GLUCOSE	Ø Ø	(+) (+)	(+) (-)	Ø Ø
LAKTAT	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø
FREIES GLYCERIN	Ø Ø	- - - -	Ø -	Ø Ø
FREIE FETTSÄUREN	Ø -	- - - -	Ø -	+ (-)
INSULIN	Ø Ø	- - - -	+ Ø	(+) Ø
.....				
WACHTUMSHORMON (hGH)	Ø Ø	+ + + +	+ + + +	Ø +
CORTISOL	(-) (-)	+ + + (+)	+ + + +	+ + (+)
PROLAKTIN	(-) Ø	(-) + +	Ø +	(-) +
Ø Keine Veränderung; (+)bis+++ / (-)bis-- Graduierung der Zu-/Abnahme				

Wie die vorstehende Tab. 7 die Ergebnisse der Untersuchungen zusammenfassend darstellt, lassen sich zwischen dem cardio-selektiven β -Rezeptorenblocker Metoprolol und dem nicht-selektiven Blocker Mepindolol bei äquipotenter Dosierung keine Unterschiede hinsichtlich ihrer akuten Wirkungen auf den systolischen und diastolischen Blutdruck, die Herzfrequenz sowie auf die Reduktion des Druck-Frequenz-Produktes unter 20-minütiger ergometrischer Belastung mit 3,3 Watt/kg Zellmasse erkennen.

Kaum unterschiedliche Beeinflussungen zeigten die beiden Substanzen hinsichtlich des Kohlenhydratstoffwechsels, speziell bei der Bildung von Lactat.

Bezüglich der Effekte auf die Bildung Freier Fettsäuren im Rahmen der Lipolyse unter dem adrenergen Antrieb und gleichzeitiger β -Rezeptorenblockade zeigte sich unter dem cardio-selektiven β -Rezeptorenblocker Metoprolol eine geringere Hemmung der Mobilisation Freier Fettsäuren als unter Mepindolol, das ja ein β_1 - und β_2 -Rezeptorenblocker ist. Somit bestätigen diese Untersuchungen, daß die Lipolyse nicht nur von β_1 -Rezeptoren, sondern auch von β_2 -Rezeptoren gesteuert wird, wobei jedoch immer die verzögert einsetzenden hormonalen Mechanismen mit zu berücksichtigen sind.

Hinsichtlich der hormonellen Inkretion kann gesagt werden, daß beide Substanzen zu einer verminderten Ausschüttung von Insulin führen, wenn die Insulinbildung schon durch den adrenergen Antrieb herabgesetzt ist.

An der Hypophyse hingegen bewirken beide Medikamente ähnliche, z. T. aber auch unterschiedliche Effekte: Beide β -Rezeptorenblocker führen zu einer Steigerung der hGH-Inkretion und auch zu einer Erhöhung des ACTH, was indirekt an der Zunahme des Cortisols abzulesen ist. Durch Metoprolol wird aber die hGH-Produktion stärker angeregt als unter Mepindolol. Dieses

contra-insulinäre Hormon hGH könnte bei cardio-selektiver β -Rezeptorenblockade somit eine Bedeutung im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselgeschehen erfahren, wobei es wie das unter beta-Rezeptorenblockade ebenfalls vermehrt ausgeschüttete Cortisol als Späthormon der Lipolyse zu betrachten ist im Vergleich zu Noradrenalin, das akut die Lipolyse anregt. Unklar bleibt der Effekt von Metoprolol auf die Inkretionssteigerung von Prolaktin unter ergometrischer Belastung.

Diese Untersuchungen zeigen, daß mit dem neuen β -Rezeptorenblocker Mepindolol günstige hämodynamische Effekte zu erzielen sind, wobei auch in der Zukunft Auswirkungen auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel im Auge behalten werden müssen, zumal zahlreiche Untersuchungen in letzter Zeit die möglichen Beeinflussungen des Kohlenhydratstoffwechsels in Richtung einer Verschlechterung der Glucosetoleranz (78, 102) und bezüglich des Fettstoffwechsels in der Langzeitbehandlung einen Anstieg der Triglyzeride, des Cholesterins bei Abnahme des antiatherogenen HDL's für verschiedene β -Rezeptorenblocker gezeigt haben (19).

VI. Tabellen

zP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	115	140	145	105	115	115	120	120	100	120	130	110	117,6	100	145
2	110	150	140	110	110	110	105	120	110	120	130	107	110,6	105	150
3	190	190	185	150	170	150	160	180	175	170	170	140	170,8	140	190
4	180	200	180	150	170	170	160	190	170	170	170	145	170,5	145	200
5	130	130	140	100	110	105	110	130	105	120	120	105	112,5	100	140
6	120	130	130	100	110	105	105	130	100	120	115	100	112,5	100	130
7	110	120	130	100	110	105	100	130	95	120		100	108,8	95	130
8	115	115	130	95	100	100	100	120	105	120	115	100	107,5	95	130
9	110	130	135	90	100	100	110	120	100	120	110	100	109,2	90	135
10	110	130	125	90	110	105	120		100	120	125	105	111,3	90	130

Verhalten des systolischen Blutdruckes P_{sys} /mmHg nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\tilde{x}$	Min	Max
1	120	130	140	120	120	95	120	125	110	120	120	110	120,0	95	140
2	120	120	130	90	110	100	100	110	110	100	110	110	109,0	90	130
3	160	180	190	120	140	120	140	155	140	160	140	155	142,5	120	190
4	160	170	180	120	140	120	140	150	140	150	140	140	143,0	120	180
5	110	110	130	90	110	95	100	115	100	125	105	110	108,8	90	130
6	105	105	130	90	105	100	100	110	100	120	110	100	104,2	90	130
7	110	105	130	90	100	90	95	110	100	130	110	90	102,5	90	130
8	100	110	130	90	100	90	100	120	100	110	110	100	103,0	90	130
9	100	105	130	90	100	90	100	105	100	105	100	95	100,5	90	130
10	100	110	120	90	95	95	90	105	105	110	105		103,3	90	120

- 104 -

Verhalten des systolischen Blutdruckes $P_{sys}/mm\ Hg$ nach Gabe von Metoprolol

$\tilde{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	120	130	150	110	110	95	95	115	115	120	120	115	115,8	95	150
2	120	130	145	90	110	100	95	105	110	110	115	100	109,2	90	145
3	160	170	170	120	150	145	150	165	160	150	140	130	150,8	120	170
4	160	165	160	120	140	140	140	160	150	150	140	130	142,5	120	165
5	110	120	130	100	110	105	110	105	110	120	110	100	109,5	100	130
6	110	110	130	90	100	100	90	110	110	110	110	100	106,7	90	130
7	105	110	125	90	100	100	105	105	110	110	110	95	105,8	90	125
8	105	105	130	90	100	100	105	105	105	120	105	90	104,2	90	130
9	105	120	120		90	100	100	100	100	110	110	90	101,9	90	120
10	100	110	130	90	105	100	100	90	105	120	105	90	102,5	90	130

Verhalten des systolischen Blutdruckes P_{sys} /mm Hg nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	75	90	90	70	75	70	75	90	75	80	80	70	76,3	70	90
2	80	90	100	70	80	80	80	90	85	90	90	70	82,5	70	100
3	105	105	100	90	90	80	95	100	100	90	90	70	92,5	70	105
4	105	100	90	80	90	80	85	100	100	90	90	70	90,0	70	105
5	90	80	90	70	70	70	80	90	80	80	80	80	80,0	70	90
6	90	90	90	70	70	70	70	90	75	90	80	70	77,5	70	90
7	80	80	90	70	70	75	70	90	70	80		70	75,0	70	90
8	80	80	90	70	70	70	70	90	75	70	80	70	72,5	70	90
9	80	80	95	70	70	70	75	90	75	80	80	70	77,5	70	95
10	80	90	95	70	70	75	80		75	80	85	70	78,3	70	95

106

Verhalten des diastolischen Blutdruckes P_{dias} /mm Hg nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	75	90	100	70	75	75	75	85	80	80	95	80	79,2	70	100
2	80	80	110	60	80	80	70	80	80	70	90	80	79,3	60	110
3	105	100	120	85	95	80	80	100	100	100	90	90	97,5	80	120
4	100	90	110	80	95	80	80	90	100	100	80	70	90,0	70	110
5	75	70	100	70	80	70	65	90	75	90	80	75	75,8	65	100
6	70	70	100	70	80	70	70	90	75	90	80	70	72,5	70	100
7	80	65	100	70	75	70	65	90	75	90	80	70	75,0	65	100
8	70	65	100	70	70	70	70	80	75	90	75	75	72,5	65	100
9	70	65	100	70	70	70	70	80	75	80	70	70	71,1	65	100
10	70	80	90	70	70	70	65	80	80	70	80		72,0	65	90

Verhalten des diastolischen Blutdruckes P_{dias} /mm Hg nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	75	90	85	70	80	70	70	85	90	80	80	70	79,2	70	90
2	90	90	105	70	90	80	70	80	90	70	90	70	85,0	70	105
3	100	110	105	80	95	95	85	90	100	90	90	90	92,5	80	110
4	100	95	100	80	95	90	75	90	95	90	90	85	91,3	75	100
5	70	75	95	70	80	80	70	80	80	80	80	70	78,3	70	95
6	70	75	100	65	70	70	65	75	80	80	80	70	72,5	65	100
7	70	75	95	60	70	70	70	70	70	80	80	65	70,8	90	95
8	70	75	95	60	70	70	70	70	70	80	80	60	70,8	60	95
9	65	80	95		70	70	70	70	70	80	80	60	71,0	60	95
10	60	80	90	70	70	70	70	50	80	80	80	60	72,5	50	90

Verhalten des diastolischen Blutdruckes P_{dias}/mm Hg nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	88	107	108	78	88	85	90	100	83	93	97	83	88,5	78	108
2	90	110	113	83	90	90	88	100	93	100	103	82	90,5	82	113
3	133	135	128	110	117	103	113	127	125	117	117	93	117,2	93	135
4	130	133	120	103	117	110	110	130	123	117	117	95	117,5	95	133
5	103	97	107	80	83	81	90	103	88	93	93	88	90,5	80	107
6	100	103	103	80	83	81	82	103	83	100	92	80	83,5	80	103
7	90	93	103	80	83	85	80	103	78	93		80	85,0	78	103
8	92	92	103	78	80	80	80	100	85	87	92	80	86,0	78	103
9	90	97	108	77	80	80	87	100	83	93	90	80	88,5	77	108
10	90	103	105	77	83	85	93		83	93	98	82	90,0	77	105

Verhalten des arteriellen Mitteldrucks / Pm/mm Hg nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	90	103	113	87	90	82	90	98	90	93	103	90	90,9	82	113
2	93	93	117	70	90	87	80	90	90	80	97	90	90,0	70	117
3	123	127	143	97	110	93	100	118	113	120	107	112	112,5	93	143
4	120	117	133	93	110	93	100	110	113	117	100	93	110,0	93	133
5	87	83	110	77	90	78	77	98	83	102	88	87	87,0	77	110
6	82	82	110	77	88	80	80	97	83	100	90	80	82,5	77	110
7	90	78	110	77	83	77	75	97	83	103	90	77	83,0	75	110
8	80	80	110	77	90	77	80	93	83	97	87	83	83,0	77	110
9	80	78	110	77	90	77	80	88	83	88	80	78	80,2	77	110
10	80	90	100	77	78	78	73	88	88	83	88		83,0	73	100

- 110 -

Verhalten des arteriellen Mitteldrucks / Pm/mm Hg nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	90	103	107	83	90	78	78	95	98	93	93	82	90,5	78	107
2	100	103	118	77	97	87	78	88	97	83	98	80	88,5	77	118
3	120	130	127	93	113	112	107	115	120	110	107	103	112,5	93	130
4	120	98	120	93	110	107	97	113	113	110	107	100	107,5	93	120
5	83	90	107	80	90	88	83	88	90	93	90	80	89,0	80	107
6	83	87	110	73	80	80	73	87	90	90	90	80	84,5	73	110
7	82	87	105	70	80	80	82	82	83	90	90	75	82,2	70	105
8	82	85	107	70	80	80	82	82	82	93	88	70	82,0	70	107
9	78	93	103		77	80	80	80	80	90	90	70	80,1	70	103
10	73	90	103	77	82	80	80	63	88	93	88	70	81,0	63	103

Verhalten des arteriellen Mitteldrucks / Pm/mm Hg nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	56	69	77	71	67	49	58	58	60	47	76	64	60,5	47	77
2	48	90	56	75	75	47	54	57	56	52	69	68	56,5	47	90
3	134	141	120	123	169	134	120	145	122	100	115	121	122,5	100	169
4	139	140	126	131	170	150	134	141	131	102	134	126	134,0	102	170
5	79	81	74	81	96	71	74	65	67	49	74	66	73,8	49	96
6	76	78	68	69	94	68	70	70	63	52	69	68	69,0	52	94
7	50	52	84	64	78	54	66	59	59	47	64	68	60,0	47	84
8	49	82	72	64	85	52	59	48	57	44	82	62	59,5	44	85
9	73	52	66	66	80	50	67	54	52	47	68	62	62,5	47	80
10	48	72	68	72	70	56	72		60	48	76	72	70,0	48	76

Verhalten der Herzfrequenz/min nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	51	62	64	59	66	47	60	52	56	40	75	76	59,5	40	76
2	61	35	55	57	64	49	66	36	46	38	65	51	51,5	35	66
3	102	93	110	102	121	101	103	97	101	84	102	120	101,8	84	121
4	106	94	112	104	126	104	109	101	106	85	109	110	106,0	85	126
5	63	51	67	64	73	60	76	50	56	52	85	72	63,5	50	85
6	52	40	69	60	63	46	70	48	75	43	80	71	60,5	40	80
7	48	45	55	70	71	52	63	50	51	52	78	64	52,5	45	78
8	45	44	64	56	68	65	68	48	52	60	64	66	60,5	44	68
9	44	41	60	60	65	46	66	42	45	58	62	60	58,5	41	66
10	64	42	64	60	60	48	68	42	56	48	76		59,0	42	76

113

Verhalten der Herzfrequenz/min nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	49	56	66	62	67	64	68	52	58	43	70	76	62,5	43	76
2	62	36	56	58	65	64	58	41	55	37	62	70	58,0	36	70
3	106	89	98	100	120	95	97	98	100	80	102	96	98,0	80	120
4	112	91	103	102	125	90	101	101	103	83	106	101	101,5	83	125
5	63	53	75	67	75	80	75	51	58	57	81	71	67,5	51	81
6	47	51	67	63	80	70	74	58	52	52	75	69	63,5	47	80
7	42	46	63	76	70	75	60	55	83	40	69	66	63,5	40	83
8	62	45	63	70	62	60	61	46	67	52	68	65	62,0	45	70
9	54	42	61		65	64	67	42	52	44	65	68	61,0	42	68
10	48	32	68	64	60	64	60	42	56	40	64	64	60,0	32	68

Verhalten der Herzfrequenz/min nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	6440	9660	11165	7455	7705	5635	6960	6960	6000	5640	9880	7040	6963	5635	11165
2	5280	13500	7840	8250	8250	5170	5670	6840	6160	6240	8970	7276	6880	5170	13500
3	25460	26790	22200	18450	28730	20100	19200	26100	21350	17000	19550	16940	20130	16940	28730
4	25020	28000	22680	19650	29240	25500	21440	26790	22270	17340	22780	18270	22730	17340	29240
5	10270	10530	10360	8100	10560	7455	8140	8450	7035	5880	8880	6930	8155	5880	10560
6	9120	10140	8840	6900	10340	7140	7350	9100	6300	6240	7935	6800	7360	6240	10340
7	5500	6240	10920	6400	8580	5670	6600	7670	5605	5640		6800	6400	5500	10920
8	5635	9430	9360	6080	8500	5200	5900	5760	5985	5280	9430	6200	6020	5200	9430
9	8030	6760	8910	5940	8000	5000	7370	6480	5200	5640	7480	6200	6495	5000	8910
10	5280	9360	8500	6480	7700	5880	8640		6000	5760	9500	7560	7520	5280	9500

Verhalten des Druckfrequenzproduktes/mm Hg/min nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	6120	8060	8960	7080	7920	4465	7200	6500	6160	4800	9000	8360	7100	4465	9000
2	7320	4200	7150	5130	7040	4900	6600	3960	5060	3800	7150	5610	5165	3800	7320
3	16320	16740	20900	12240	16940	12120	14420	15035	14140	13440	14280	18600	14480	12120	20900
4	16960	15980	20160	12480	17640	12480	15260	15150	14840	12750	15260	15400	15280	12480	20160
5	6930	5610	8710	5760	8030	5700	7600	5750	5600	6500	8925	7920	6505	5600	8925
6	5460	4200	8970	5400	6615	4600	7000	5280	7500	5160	8800	7100	5490	4200	8970
7	5280	4725	7150	6300	7100	4680	5985	5500	5100	6760	8580	5760	5782	4680	8580
8	4500	4840	8320	5040	6800	5850	6800	5760	5200	6600	7040	6600	5895	4500	8320
9	4400	4305	7800	5400	6500	4140	6600	4410	4500	6090	6200	5700	5405	4140	7800
10	6400	4620	7680	5400	5700	4560	6120	4410	5880	5280	7980		5700	4410	7980

Verhalten des Druckfrequenzproduktes/mm Hg/min nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Mln	Max
1	5880	7280	9900	6820	7370	6080	6460	5980	6670	5160	8400	8740	6715	5160	9900
2	7440	4680	8120	5220	7150	6400	5510	4305	6050	4070	7130	7000	6060	4070	8120
3	16960	15130	16660	12000	18000	15950	14550	16170	16000	12000	14280	12480	15155	12000	18000
4	17920	15015	16480	12240	17500	15540	14140	16160	15450	12450	14840	13130	15060	12240	17920
5	6930	6360	9750	6700	8250	8400	8250	5355	6380	6840	8910	7100	6940	5355	9750
6	5170	5610	8710	5670	8000	7000	6660	6380	5720	5720	8250	6900	6405	5170	8710
7	4410	5060	7875	6840	7000	7500	6300	5775	9130	4400	7590	6270	6305	4400	9130
8	6510	4725	8190	6300	6200	6000	6405	4830	7035	6240	7140	5850	6260	4725	8190
9	5670	5040	7320		5850	6400	6700	4200	5200	4840	7150	6120	5850	4200	7320
10	4800	3520	8840	5760	6300	6400	6000	3780	5880	4800	6720	5760	5810	3520	8840

Verhalten des Druckfrequenzproduktes/mm Hg/min nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	0,64	1,08	0,45	0,57	0,65	0,56	0,55	1,41	0,45	0,68	2,21	0,44	0,575	0,44	2,21
2	0,68	2,12	0,47	0,77	0,69	0,64	0,72	1,55	0,85	0,65	0,90	0,51	0,695	0,47	2,12
3	1,71	2,33	1,61	2,84	4,85	2,95	2,47	2,63	2,18	0,85	1,27	1,11	2,230	0,85	4,85
4	1,81	2,88	1,41	2,75	5,66	3,41	2,88	2,62	2,08	0,77	1,45	1,06	2,100	0,77	5,66
5	1,35	1,76	0,82	1,67	3,51	1,78	2,07	1,88	1,40	0,64	1,22	0,70	1,410	0,64	3,51
6	1,23	1,28	0,80	1,54	3,10	1,29	1,65	1,72	1,07	0,71	0,85	0,75	1,235	0,71	3,10
7	0,94	0,91	0,67	1,12	2,10	0,94	1,15	1,19	0,96	0,77	0,74	0,76	0,940	0,67	2,10
8	1,03	0,63	0,64	0,93	1,55	0,87	0,91	1,05	1,06	0,73	0,90	0,68	0,905	0,63	1,55
9	0,89	0,92	0,61	0,83	1,19	0,81	0,88	1,12	1,11	0,74	0,74	0,73	0,835	0,61	1,19
10	0,62	1,70	0,60	1,26	1,11	0,63	1,09		0,83	0,73	1,26	0,45	0,830	0,45	1,70

Verhalten des Lactat c/mmoll/l nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	R.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	1,62	0,72	0,42	0,61	0,55	0,83	0,68	0,52	0,96	0,42	1,41	0,69	0,685	0,42	1,62
2	0,70	0,63	0,54	1,47	0,68	0,63	0,66	0,65	0,95	0,44	0,96	0,70	0,665	0,44	1,42
3	1,42	2,22	2,15	2,67	2,61	3,87	3,68	1,21	2,84	1,01	3,99	1,79	2,250	1,01	3,99
4	1,66	2,40	2,42	2,89	1,93	3,48	3,16	1,24	2,40	0,81	2,85	2,81	2,410	0,81	3,48
5	1,11	1,29	1,24	1,66	1,54	2,18	2,32	1,25	1,82	0,60	1,63	1,59	1,545	0,60	2,32
6	0,89	1,02	0,93	1,31	1,31	1,44	1,69	1,09	1,37	0,80	1,35	1,24	1,250	0,80	1,69
7	0,82	0,83	0,79	1,07	0,98	0,99	1,23	0,98	1,21	0,68	1,05	0,89	0,980	0,68	1,23
8	0,77	0,76	0,76	0,93	0,88	0,93	0,95	0,91	1,03	0,71	0,89	0,63	0,885	0,63	1,03
9	0,63	0,97	0,67	0,85	0,71	0,77	0,88	0,71	0,96	0,63	0,77	0,60	0,715	0,60	0,97
10	0,60	0,79	0,61	0,66	1,03	0,54	0,76	0,69	0,96	0,58	1,07	0,66	0,665	0,54	1,07

Verhalten des Lactat c/mmol/l nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$: Medianwert

zp	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	0,42	0,74	0,43	0,46	0,78	0,49	0,40	0,65	0,66	0,67	1,37	0,57	0,575	0,40	1,37
2	0,73	1,04	0,53	0,66	0,70	0,74	0,73	0,58	0,84	0,75	0,94	0,57	0,730	0,53	1,04
3	1,60	3,52	2,18	1,40	3,09	2,90	2,79	1,88	2,87	1,50	2,73	0,78	2,195	0,78	3,52
4	1,75	4,42	2,66	1,84	4,04	2,78	2,43	2,13	2,69	1,33	2,14	1,37	2,145	1,33	4,42
5	1,32	2,91	1,52	1,31	2,63	1,91	1,78	1,19	1,42	1,07	1,59	0,66	1,425	0,66	2,91
6	1,16	2,14	1,15	1,05	1,85	0,98	1,17	1,02	1,31	0,85	1,16	0,61	1,155	0,61	2,14
7	0,98	1,58	0,94	0,90	1,32	1,16	0,94	0,85	1,06	1,46	0,97	0,51	0,975	0,51	1,58
8	0,88	1,40	0,81	0,81	1,05	0,91	0,71	0,81	0,94	0,99	0,84	0,48	0,855	0,48	1,40
9	0,91	1,20	0,53	0,68	0,98	0,88	0,80	0,53	0,96	0,81	0,76	0,53	0,805	0,53	1,20
10	0,57	1,79	0,74	0,70	0,86	0,76	0,85	0,83	0,96	1,04	0,78	0,61	0,785	0,57	1,79

Verhalten des Lactat c/mmoll nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	4,47	4,99	5,06	4,27	4,73	4,73	5,58	4,47	5,65	5,26	3,61	4,93	4,760	3,61	5,65
2	3,94	4,66	4,40	3,81	4,47	4,47	5,12	4,53	5,06	5,12	4,60	4,27	4,500	3,81	5,12
3	4,66	4,86	4,27	4,07	4,07	4,99	4,86	1,71	4,60	4,99	4,93	4,60	4,630	1,71	4,99
4	4,40	4,66	4,14	4,07	4,40	4,60	4,60	4,53	4,27	4,73	4,73	4,40	4,430	4,07	4,73
5	4,73	4,66	4,14	4,27	4,01	5,19	4,80	4,38	4,80	4,73	4,86	5,12	4,730	4,01	5,19
6	4,80	4,40	4,34	4,53	5,06	5,06	5,45	4,60	4,86	4,73	4,47	5,12	4,760	4,34	5,45
7	4,01	4,60	4,60	4,40	4,34	4,93	5,45	4,40	5,02	5,06	4,73	5,19	4,620	4,01	5,45
8	4,73	4,93	4,40	4,07	5,12	4,80	5,12	3,29	4,80	4,86	4,27	5,06	4,800	3,29	5,12
9	4,53	4,34	5,12	4,59	4,86	4,66	5,19	3,61	4,66	4,86	4,99	5,12	4,690	3,61	5,19
10	4,47	4,47	4,93	4,37	5,06	4,93	4,99	2,50	5,26	4,99	4,01	5,06	4,930	2,50	5,26

Verhalten der Glucose c/mmol/l nach Gabe von Placebo

$\tilde{x}$: Medianwert

2P	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	4,34	4,99	4,27	4,86	4,93	4,07	5,32	4,86	5,06	5,06	4,07	3,35	4,860	3,35	5,32
2	4,34	5,26	4,60	4,47	4,60	4,47	5,12	4,40	4,53	4,73	3,88	3,35	4,500	3,35	5,26
3	4,66	5,32	4,34	4,34	4,80	4,66	5,32	5,06	4,86	4,80	4,27	5,06	4,800	4,27	5,32
4	4,73	4,66	4,40	4,20	4,93	4,47	4,86	4,47	4,66	5,39	4,40	4,60	4,630	4,20	5,39
5	4,99	4,47	4,40	4,37	3,88	4,73	5,12	4,47	4,73	5,52	5,26	4,60	4,615	3,88	5,52
6	5,26	5,06	4,34	3,74	4,27	4,66	5,39	4,34	4,86	4,80	4,60	4,60	4,630	3,74	5,39
7	4,73	4,93	4,40	4,27	4,47	4,86	5,58	4,40	4,86	4,93	4,47	4,73	4,730	4,27	5,58
8	5,19	5,32	4,14	4,40	4,60	4,60	5,72	4,47	4,60	4,34	4,73	4,99	4,610	4,14	5,72
9	4,60	5,06	4,73	4,20	4,93	4,60	5,45	4,07	4,93	4,73	5,12	4,80	4,760	4,07	5,45
10	4,20	5,26	4,07	4,14	4,86	4,66	5,12	5,06	4,73	4,99	4,93	4,93	4,890	4,07	5,26

Verhalten der Glucose c/mmol/l nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\tilde{x}$	Min	Max
1	4,80	5,72	6,31	4,40	5,06	4,47	5,39	5,19	5,52	4,73	4,73	4,27	4,835	4,27	6,31
2	4,40	6,11	4,86	4,34	4,93	4,47	4,99	5,06	5,98	4,40	4,47	4,34	4,500	4,34	6,11
3	4,14	5,12	4,93	4,34	4,40	4,47	5,12	4,86	6,57	5,12	4,53	5,06	4,890	4,14	6,57
4	4,47	5,12	5,06	4,40	4,40	4,60	4,73	4,60	5,72	5,45	4,20	6,24	4,630	4,20	6,24
5	4,73	5,91	5,26	4,27	4,73	4,34	4,66	5,32	6,83	5,12	4,99	5,39	5,020	4,27	6,83
6	4,80	5,26	4,93	4,53	4,73	4,27	4,53	5,26	6,18	5,19	4,60	4,86	4,830	4,27	6,18
7	4,73	5,12	4,93	4,14	4,93	4,47	4,73	5,26	4,86	4,80	4,14	4,73	4,760	4,14	5,26
8	4,80	5,19	4,99	3,94	6,70	4,60	4,99	4,86	4,93	4,66	3,74	4,99	4,890	3,74	6,70
9	4,80	5,52	5,19	4,53	4,80	4,40	5,12	4,86	5,58	5,26	4,40	4,99	4,890	4,40	5,58
10	5,30	5,58	5,19	3,94	4,73	4,27	4,53	5,19	6,44	4,66	4,80	4,99	4,835	3,94	6,44

Verhalten der Glucose c/mmol/l nach Gabe von Mepindolol

$\tilde{x}$: Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	0,042	0,169	0,117	0,104	0,064	0,077	0,104	0,212	0,048	0,079	0,112	0,076	0,080	0,042	0,212
2	0,053	0,123	0,053	0,075	0,044	0,070	0,060	0,205	0,050	0,084	0,123	0,035	0,062	0,035	0,205
3	0,046	0,163	0,102	0,104	0,092	0,092	0,075	0,204	0,066	0,095	0,154	0,069	0,093	0,046	0,204
4	0,070	0,249	0,083	0,086	0,123	0,147	0,102	0,205	0,083	0,165	0,209	0,120	0,122	0,070	0,249
5	0,062	0,215	0,174	0,079	0,081	0,106	0,106	0,267	0,070	0,124	0,174	0,072	0,106	0,062	0,267
6	0,048	0,169	0,119	0,064	0,057	0,092	0,086	0,271	0,053	0,093	0,112	0,049	0,087	0,048	0,271
7	0,044	0,150	0,048	0,097	0,057	0,057	0,079	0,276	0,051	0,053	0,073	0,046	0,057	0,044	0,276
8	0,049	0,138	0,037	0,088	0,048	0,072	0,062	0,299	0,051	0,088	0,064	0,028	0,063	0,028	0,299
9	0,038	0,106	0,048	0,141	0,075	0,062	0,053	0,282	0,048	0,081	0,082	0,029	0,063	0,029	0,282
10	0,060	0,108	0,064	0,117		0,062	0,082	0,360	0,051	0,060	0,062	0,049	0,063	0,049	0,360

Verhalten des Freien Glycerin / C/mmol/l nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	0,059	0,103	0,093	0,082	0,084	0,081	0,081	0,191	0,064	0,077	0,088	0,094	0,083	0,059	0,191
2	0,042	0,086	0,044	0,038	0,064	0,077	0,059	0,205	0,064	0,033	0,071	0,089	0,064	0,033	0,205
3	0,049	0,106	0,059	0,042	0,088	0,084	0,066	0,249	0,077	0,057	0,066	0,103	0,067	0,042	0,249
4	0,055	0,136	0,059	0,060	0,130	0,106	0,077	0,204	0,081	0,077	0,079	0,116	0,080	0,055	0,204
5	0,055	0,160	0,101	0,057	0,088	0,127	0,084	0,195	0,083	0,073	0,075	0,066	0,084	0,055	0,195
6	0,049	0,161	0,102	0,051	0,095	0,125	0,081	0,201	0,072	0,062	0,068	0,084	0,082	0,049	0,201
7	0,040	0,110	0,060	0,070	0,075	0,028	0,070	0,168	0,072	0,049	0,059	0,085	0,070	0,028	0,168
8	0,044	0,116	0,057	0,101	0,077	0,057	0,060	0,172	0,068	0,055	0,059	0,088	0,061	0,044	0,172
9	0,055	0,127	0,051	0,046	0,081	0,066	0,053	0,208	0,066	0,057	0,059	0,100	0,060	0,046	0,208
10	0,070	0,139	0,049	0,057	0,073	0,053	0,070	0,195	0,075	0,060	0,059	0,086	0,070	0,049	0,195

Verhalten des Freien Glycerin / C/mmol/l nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	0,048	0,106	0,073	0,106	0,073	0,080	0,095	0,214	0,079	0,088	0,134	0,092	0,089	0,048	0,214
2	0,053	0,075	0,044	0,057	0,082	0,070	0,066	0,130	0,044	0,082	0,130	0,071	0,071	0,044	0,130
3	0,062	0,084	0,046	0,086	0,086	0,075	0,090	0,198	0,070	0,086	0,088	0,080	0,085	0,046	0,198
4	0,064	0,103	0,079	0,088	0,137	0,083	0,119	0,174	0,077	0,093	0,113	0,082	0,089	0,064	0,174
5	0,062	0,105	0,086	0,101	0,148	0,086	0,123	0,190	0,037	0,082	0,150	0,070	0,087	0,037	0,190
6	0,051	0,081	0,124	0,081	0,146	0,075	0,113	0,110	0,062	0,071	0,150	0,066	0,081	0,051	0,190
7	0,053	0,092	0,081	0,097	0,101	0,069	0,088	0,182	0,055	0,062	0,102	0,064	0,082	0,053	0,182
8	0,051	0,097	0,068	0,093	0,081	0,067	0,084	0,175	0,046	0,066	0,113	0,059	0,069	0,046	0,175
9	0,055	0,094	0,059	0,077	0,088	0,071	0,079	0,158	0,039	0,071	0,090	0,068	0,072	0,039	0,158
10	0,070	0,083	0,051	0,071	0,081	0,066	0,093	0,197	0,042	0,082	0,121	0,062	0,072	0,042	0,197

Verhalten des Freien Glycerin / C/mmol/l nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	334	834	651	385	283	411	466	475	265	478	446	429	430,5	265	834
2	462	1551	578	407	311	697	388	631	299	434	858	315	436,0	299	1551
3	327	1017	471	439	295	429	346	534	257	493	684	375	434,0	257	1017
4	403	1204	564	388	326	977	373	479	257	573	830	543	483,5	257	1204
5	438	1804	1308	476	338	508	503	695	362	880	1188	758	510,5	338	1804
6	383	1466	1137	466	317	854	495	811	315	622	998	523	524,0	315	1466
7	327	1338	673	517	376	577	532	1155	290	398	724	364	523,0	290	1338
8	320	1275	461	527	356	593	451	1244	323	527	620	332	462,5	320	1275
9	342	964	542	464	461	550	405	789	306	568	717	250	465,5	250	964
10	344	1026	522	522	864	533	488	1244	331	505	612	250	522,0	250	1244

Verhalten der Freien Fettsäuren / C/ μ Val/l nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\tilde{x}$	Min	Max
1	351	312	503	373	425	396	634	305	325	373	332	344	354,5	305	634
2	346	398	471	324	451	564	415	253	364	215	305	294	351,5	215	564
3	324	334	393	222	385	339	317	242	266	184	234	226	268,0	184	393
4	327	332	359	217	422	450	344	224	323	193	242	255	325,0	193	450
5	498	813	583	307	534	1051	393	289	521	256	283	294	395,5	256	1051
6	522	856	690	344	627	1225	393	287	486	266	312	304	397,0	266	1225
7	390	601	629	361	620	753	385	270	467	217	361	301	387,5	217	753
8	388	687	661	324	637	586	385	265	506	234	388	318	388,0	234	687
9	425	740	495	329	615	667	346	318	514	261	364	367	368,5	261	740
10	456	893	415	359	705	411	342	346	655	255	344	409	410,0	255	893

Verhalten der Freien Fettsäuren / C / μ Val/l nach Gabe von Metoprolol

$\tilde{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	281	386	517	537	559	479	432	494	283	406	686	578	480,0	281	686
2	307	403	437	595	686	547	461	465	326	602	456	392	458,0	307	686
3	366	322	417	483	517	393	385	305	265	296	278	256	326,0	256	517
4	334	257	322	351	512	445	383	340	240	308	307	367	334,5	240	512
5	420	405	512	642	400	1199	666	661	399	538	751	503	512,5	399	1199
6	442	412	793	647	573	1044	703	760	417	510	861	414	574,0	412	1044
7	442	414	710	717	949	661	710	630	384	366	659	497	631,0	366	949
8	444	516	573	605	744	525	542	605	346	410	685	487	529,5	346	744
9	454	526	564	568	888	667	544	617	368	468	649	461	546,0	368	888
10	507	528	512	466	747	564	539	509	343	536	726	506	512,5	343	747

Verhalten der Freien Fettsäuren / C/ μ Val/l nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$ = Medianwert

zp	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	7,0	3,6	3,1	6,3	4,0	5,3	8,5	3,8	4,3	2,6	3,2	3,3	3,85	2,6	8,5
2	6,2	3,2	2,7	5,7	4,6	5,6	5,7	4,6	3,1	3,3	4,8	2,2	4,60	2,2	6,2
3	4,8	2,9	2,0	5,2	4,8	3,9	4,8	4,3	2,2	1,6	3,1	1,0	3,20	1,0	5,2
4	4,8	2,6	2,0	5,5	3,4	4,6	3,6	3,5	2,5	2,8	2,2	2,4	2,85	2,0	5,5
5	6,0	3,0	2,4	5,1	3,3	6,3	4,7	2,4	3,1	2,5	5,7	1,7	3,15	1,7	6,3
6	5,9	2,6	2,6	6,0	3,8	8,7	5,1	3,3	3,6	2,1	5,1	2,0	3,65	2,0	8,7
7	6,7	3,2	3,3	5,3	3,3	5,6	7,4	4,0	4,3	3,4	3,8	2,8	3,85	2,8	7,4
8	6,0	3,4	4,1	5,7	5,9	5,5	7,0	5,2	4,7	3,1	4,8	2,2	4,85	2,2	7,0
9	6,5	3,0	3,4	4,6	6,2	5,5	8,3	4,1	4,0	3,1	6,1	1,7	4,15	1,7	8,3
10	4,1	2,8	3,0	6,8	6,0	4,3	6,3	5,3	4,3	3,0	4,1	2,5	4,20	2,5	6,8

Verhalten des Insulin / μ E/ml nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\tilde{x}$	Min	Max
1	4,6	4,6	5,6	5,2	3,1	4,6	7,3	7,0	4,5	3,3	6,8	4,3	4,62	3,1	7,3
2	4,3	5,4	3,3	4,3	1,9	3,4	5,0	3,3	3,3	2,3	4,3	5,7	3,45	1,9	5,7
3	2,1	3,7	2,2	4,2	1,6	3,1	2,7	2,8	2,1	1,8	2,0	3,7	2,25	1,6	4,2
4	1,8	3,7	1,3	3,7	1,9	2,8	2,7	1,8	2,2	1,9	2,5	3,0	2,25	1,3	3,7
5	3,4	5,7	2,2	3,3	2,1	5,7	5,5	3,4	3,2	3,3	8,3	4,5	3,40	2,1	8,3
6	4,1	4,5	2,4	4,9	1,5	5,9	4,3	3,9	3,4	3,2	5,4	4,8	4,15	1,5	5,9
7	3,9	4,6	2,2	3,6	2,0	4,7	7,7	4,1	3,4	4,2	5,8	6,6	4,15	2,0	7,7
8	4,6	4,2	2,3	4,0	1,9	6,1	7,8	4,3	4,2	2,5	7,9	5,6	4,25	1,9	7,9
9	4,0	4,6	2,6	5,1	4,0	4,4	7,6	4,2	5,1	2,4	6,5	4,8	4,50	2,4	7,6
10	3,2	5,6	2,2	4,0	2,8	3,9	5,2	3,3	1,5	2,4	7,5	4,6	3,35	1,5	7,5

Verhalten des Insulin / μ E/ml nach Gabe von Metoprolol

$\tilde{x}$ = Medianwert

zp	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	5,5	5,2	3,0	6,6	4,2	5,2	4,4	4,8	4,7	2,4	5,4	2,1	4,75	2,1	6,6
2	7,1	3,3	2,5	5,3	4,1	4,9	4,9	4,4	4,4	3,1	4,0	2,0	4,15	2,0	7,1
3	3,7	2,4	1,3	3,2	1,3	4,4	1,9	3,5	2,0	2,3	2,1	1,2	2,15	1,2	4,4
4	4,1	2,1	1,1	4,1	1,3	3,6	2,4	3,1	3,1	2,2	2,2	1,1	2,25	1,1	4,1
5	5,8	3,5	2,7	5,5	4,0	7,7	4,2	5,0	5,7	3,7	7,1	4,0	4,25	2,7	7,7
6	5,5	2,9	2,4	6,6	4,1	7,9	4,8	4,8	5,3	3,1	6,9	1,8	4,80	1,8	7,9
7	6,2	3,4	2,3	4,7	4,2	5,5	5,3	5,3	5,1	3,9	5,7	2,6	4,80	2,3	6,2
8	7,7	3,8	2,4	5,3	4,1	5,6	5,2	4,8	6,5	3,2	5,3	3,1	4,85	2,4	7,7
9	9,2	3,3	3,3	5,9	3,6	5,2	5,9	5,9	6,9	5,5	7,6	1,4	5,65	1,4	9,2
10	6,0	3,3	2,2	4,8	4,6	4,2	5,6	6,1	4,5	2,9	4,4	1,7	4,45	1,7	6,1

Verhalten des Insulin / μ E/ml nach Gabe von Nipindolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\tilde{x}$	Min	Max
1	0,86		0,63	2,40	1,34	1,20	0,62	2,78	1,08	0,90	3,00	3,93	1,200	0,62	3,93
2	0,77	1,88	0,68	2,43	1,44	8,43	0,77	12,75	1,01	0,72	19,05	1,79	1,460	0,68	19,05
3	0,63	14,58	0,57	3,83	25,70	21,08	2,73	22,86	0,72	0,90	12,66	2,13	2,760	0,57	25,70
4	1,53	18,92	4,66	27,53	57,41	32,24	7,22	30,83	2,01	2,57	11,94	4,20	7,450	1,53	57,41
5	3,81	13,79	5,01	31,88	40,37	20,45	7,92	22,73	2,54	7,23	9,15	4,97	7,940	2,54	40,37
6	4,20	10,31	4,31	30,98	30,90	12,57	5,28	17,61	2,00	11,76	5,72	4,64	5,760	2,00	30,98
7	2,37	7,86	5,49	16,50	18,95	7,49	2,16	8,31	0,99	12,84	3,92	5,61	5,670	0,99	18,95
8	1,23	6,32	2,15	8,82	8,93	4,37	0,96	4,07	1,44	7,26	2,82	2,12	2,835	0,96	8,93
9	0,77	3,98	1,05	4,22	3,74	2,06	0,80	1,82	0,83	2,79	2,88	1,94	1,955	0,77	4,22
10	0,60	1,77	0,71	3,30	5,69	1,20	1,05	1,28	1,01	1,19	1,83	3,86	1,205	0,60	5,69

Verhalten des hGH / ng WHO/ml nach Gabe von Placebo

$\tilde{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\tilde{x}$	Min	Max
1	0,87		0,45	1,67	1,38	1,20	0,42	1,16	1,53	0,96	3,00	8,69	1,200	0,42	8,69
2	1,01	2,87	0,54	2,28	37,97	18,42	0,92	4,26	1,53	1,10	15,17	4,53	2,325	0,54	37,97
3	0,87	37,77	0,99	14,87	76,23	45,81	4,41	19,64	2,27	1,32	23,24	19,85	14,930	0,87	76,23
4	10,32	54,33	5,55	54,86	76,65	51,47	18,83	45,20	8,04	9,96	47,42	26,84	27,020	5,55	76,65
5	16,80	41,66	6,54	50,75	54,27	34,71	19,97	41,09	8,34	15,41	29,73	17,99	20,255	6,54	54,27
6	16,40	31,08	4,91	47,81	47,21	21,36	13,26	35,16	5,28	16,05	19,77	14,96	16,575	4,91	47,81
7	9,81	20,27	1,34	33,71	24,35	10,04	5,37	25,86	3,11	9,66	11,72	6,83	9,885	1,34	33,71
8	4,74	13,37	0,72	19,01	17,33	5,57	2,36	12,18	2,03	5,40	5,73	10,11	5,650	0,72	19,01
9	2,01	6,42	1,23	6,72	8,79	2,75	0,95	3,99	1,11	1,92	3,30	4,61	2,795	0,95	8,79
10	1,53	2,90	5,57	2,22	3,98	2,00	1,65	1,29	3,84	2,58	3,57	13,13	2,640	1,29	13,13

Verhalten des hGH / ng WHO/ml nach Gabe von Metoprolol

$\tilde{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	0,86		0,36	1,61	1,43	1,20	0,66	1,01	1,71	1,11	4,59	5,76	1,200	0,36	5,76
2	0,89	1,19	0,60	1,70	7,79	5,01	0,81	4,41	1,22	0,68	6,92	3,36	1,235	0,60	7,79
3	0,59	27,89	0,66	2,34	47,18	4,47	6,24	7,11	1,46	1,25	7,04	5,45	4,505	0,59	47,18
4	5,10	42,00	6,42	21,09	59,01	10,11	24,86	17,13	4,13	10,50	14,58	18,05	14,775	4,13	59,01
5	12,63	31,10	6,95	24,11	34,52	8,97	19,02	16,26	4,77	17,28	10,19	15,27	15,765	4,77	34,52
6	16,91	22,82	4,80	15,77	16,17	5,57	10,42	11,57	3,48	21,62	5,67	12,02	11,620	3,48	22,82
7	9,14	15,41	2,31	6,65	6,12	2,88	5,00	5,00	2,06	17,42	4,19	8,45	5,125	2,06	17,42
8	5,42	8,01	0,63	3,90	3,54	2,13	2,22	2,72	1,31	9,24	1,89	4,38	2,765	0,63	9,24
9	2,12	4,19	0,74	2,37	1,40	1,37	1,05	1,32	1,26	1,50	2,79	2,09	1,415	0,74	4,19
10	10,07	1,88	0,54	14,52	1,91	1,23	0,62	1,13	1,29	3,42	3,09	9,17	1,895	0,54	14,52

Verhalten des hGH / ng WHO/ml nach Gabe von Merplindolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	211	229	272	168	336	230	240	267	257	174	270	130			
2	124	180	201	78	300	165	150	259	185	187	180	93	180,5	78	300
3	119	279	260	84	335	124	145	249	168	234	175	116	169,5	84	335
4	96	256	290	80	340	121	124	215	157	230	147	104	148,5	80	340
5	92	240	282	76	338	138	112	191	174	181	140	84	141,0	76	338
6	78	215	250	75	272	111	84	170	150	172	139	83	139,5	75	272
7	62	200	221	70	260	106	82	153	136	130	129	74	129,5	62	260
8	61	220	201	72	259	118	92	131	127	118	141	64	119,5	61	259
9	61	190	200	74	229	101	101	122	108	126	95	63	102,0	61	229
10	129	140	155	76	170	130	89	116	112	120	89	78	116,5	76	170

Verhalten des Cortisol / $\mu\text{g/l}$ nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Mln	Max
1	226	182	172	135	515	277	198	235	225	192	244	141			
2	127	161	173	88	306	177	105	191	182	162	154	90	161,5	88	306
3	116	203	255	108	435	183	120	221	192	187	117	110	183,5	108	435
4	115	268	304	154	400	188	215	236	212	189	151	124	189,5	115	400
5	104	235	308	146	357	194	212	229	208	213	188	156	208,5	104	357
6	92	245	320	132	308	166	185	206	186	161	162	144	166,5	92	320
7	75	217	278	125	304	137	164	191	154	142	161	125	155,5	75	304
8	102	199	240	110	307	120	128	194	140	127	169	116	128,5	102	307
9	105	165	213	103	369	130	96	167	114	117	149	81	118,0	81	369
10	114	120	159	88	242	129	84	130	74	90	100	101	101,5	74	242

Verhalten des Cortisol / $\mu\text{g/l}$ nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	235	261	279	143	414	333	168	169	211	196	263	151			
2	124	157	225	104	282	184	92	222	181	129	150	101	151,5	92	282
3	137	194	275	90	365	185	95	255	294	169	140	90	170,5	90	365
4	170	265	310	91	450	231	82	240	287	230	118	152	230,5	82	450
5	155	257	300	90	397	208	88	234	262	181	122	170	182,0	88	397
6	143	238	265	93	441	186	82	207	191	170	121	172	173,0	82	441
7	121	215	255	79	440	157	66	172	155	156	123	136	155,5	66	440
8	129	196	234	91	434	148	64	170	137	138	118	115	137,5	64	434
9	96	172	177	107	398	145	70	138	130	123	103	78	125,0	70	398
10	199	128	185	100	356	144	86	118	160	130	129	77	129,5	77	356

Verhalten des Cortisol / $\mu\text{g/l}$ nach Gabe von Mepindolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	111	161	239	154	295	254	180	180	83	104	259	161			
2	88	144	131	105	190	126	93	128	54	87	121	91	105,5	54	190
3	109	154	143	107	210	120	99	138	68	92	105	94	108,0	68	210
4	110	157	133	123	230	101	100	120	94	81	98	95	101,5	81	230
5	102	153	121	133	190	97	86	118	80	89	78	86	98,0	78	190
6	93	144	122	119	158	87	86	108	62	77	87	82	87,5	62	158
7	73	147	105	97	123	77	77	101	51	73	99	81	82,0	51	147
8	72	137	114	85	102	76	81	91	50	69	94	75	81,5	50	137
9	67	140	96	77	85	63	74	83	51	70	79	63	75,0	51	140
10	57	106	90	87	85	63	60	90	36	58	65	57	63,5	36	106

Verhalten des Prolaktin / $\mu\text{g/l}$ nach Gabe von Placebo

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\bar{x}$	Min	Max
1	230	121	170	140	302	276	146	91	98	80	183	171			
2	104	113	81	106	212	112	91	111	65	80	118	137	106,0	65	212
3	113	128	119	125	188	105	109	139	61	80	106	185	113,0	61	188
4	168	132	154	159	182	87	100	150	81	81	135	193	135,0	81	182
5	135	128	149	144	140	85	102	140	77	82	127	169	128,0	77	149
6	118	111	147	154	125	60	103	118	62	74	121	163	117,5	60	154
7	102	110	100	112	119	67	90	107	54	90	144	158	102,0	54	144
8	95	115	86	103	105	65	85	117	51	84	127	125	95,0	51	127
9	89	100	68	72	88	56	70	105	41	80	122	87	80,0	41	122
10	70	101	67	62	59	51	69	110	35	62	67	71	66,8	35	110

Verhalten des Prolaktin / $\mu\text{g/l}$ nach Gabe von Metoprolol

$\bar{x}$ = Medianwert

ZP	R.B.	B.B.	T.B.	E.G.	Br.G.	Be.G.	H.K.	H.L.	J.L.	B.N.	S.P.	E.P.	$\tilde{x}$	Min	Max
1	149	160	194	128	280	265	125	100	81	136	175	206			
2	94	137	76	121	146	128	81	88	44	75	110	125	90,0	44	146
3	108	143	93	108	135	120	85	86	45	75	87	132	93,0	45	143
4	165	147	76	109	142	123	86	85	44	75	82	118	86,0	44	165
5	135	143	69	119	115	101	93	79	38	69	79	103	93,0	38	143
6	125	138	65	116	102	85	87	76	38	63	75	107	85,0	38	138
7	90	132	59	112	108	70	75	76	35	62	78	93	76,0	35	132
8	83	110	60	117	88	70	62	62	37	53	76	83	70,0	37	117
9	66	119	53	100	74	65	66	60	25	44	61	74	65,0	25	119
10	81	106	46	101	77	60	53	58	28	38	45	77	58,0	28	106

Verhalten des Prolaktin / $\mu\text{g/l}$ nach Gabe von Mepindolol

$\tilde{x}$ = Medianwert

VII. Literaturverzeichnis

1. ABLAD, A., I. BÖRJESSON, E. CARLSSON, G. JOHNSON:
The Effect of Metoprolol and Propranolol on Some Metabolic Responses to Catecholamines in the Anaesthetized Dog.
Acta Pharmac. Tox. 36 suppl. V, 85-95; 1975
2. AHLQUIST, R.P.:
A Study of Adrenotropic Receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586; 1948
3. ANTONIS, A., M.L. CLARK, R.L. HODGE, M. MOLONY, T.R.E. PILKINGTON:
Receptor Mechanismus in the Hyperglycemic Response to Adrenaline in Man.
Lancet 1, 1135; 1967
4. ARZNEIMITTELBRIEF 12, 2-9; 1978
5. ÅSTRÖM, H., A. JUHLIN-DANNFELDT:
Effect of β -Blockade on Leg Blood Flow and Lactate Release in Exercising Man.
Acta Med. Scand. 625 suppl, 44-48; 1979
6. ATKINSON, R.L., W.T. DAHMS, G.A. BRAY, M.A. SPERLING:
Adrenergic Modulation of Glucagon and Insulin Secretion in Obese and Lean Humans.
Horm. Metab. Res. 13, 249-253; 1981
7. BELCASTRO, A.N., A. BONEN:
Lactic Acid Removal Rates during Controlled and Uncontrolled Recovery Exercise.
J. Appl. Physiol. 39 (6), 932-936; 1975

8. BIRGE, C.A., L.S. JACOBS, C.T. HAMMER, W.H. DAUGHADAY:
Catecholamine Inhibition of Prolactin Secretion by Iso-
latet Rat Adenohypophyses.
Endocrinology 86, 120; 1970
9. BLACK, J.W., J.S. STEPHENSON:
Pharmacology of a New Adrenergic-Beta-Receptor Blocking
Compound (Nethalide).
Lancet 2, 311, 1962
10. BLACKARD, W.G., S.H. HEIDINGSFELDER:
Adrenergic Receptor Controll Mechanism for Growth Hormone
Secretion.
J. Clin. Invest. 47, 1407; 1968
11. BONELLI, J.:
Hemodynamic Characterization of a New Beta-Receptor-
blocker Mepindolol at Rest, during Ergometer Exercise
and in the Isoproterenol Study in Comparison with Practo-
lol and Pindolol.
Int. J. Clin. Pharmacol. 15, 325; 1977
12. BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie.
de Gruyter Berlin, 299; 1974
13. BURKINSHAW, L., J.E. COTES:
Body Potassium and Fat-Free Mass.
Clin. Sci. 44, 621-625; 1973
14. BURMEISTER, W.:
Potassium-40 Content as a Basis for the Calculation of
Body Cell Mass in Man.
Science 148, 1336-1337; 1965

15. BURNS, T.W., P.E. LANGLEY:
Differential Effects of Alpha- and Beta-Adrenergic
Blocking Agents on Basal and Stimulated Lipolysis of
Human and Rat Isolated Adipose Tissue Cells.
Pharmacol. Res. Comm. 3, 271-277; 1971
16. BUTCHER, R.W., R.J. HO, H.C. MENG:
Adenosine 3'-5'-Monophosphate in Biological Materials.
II. The Measurement of Adenosine 3'-5'-Monophosphate
in Tissues and the Role of the Cyclic Nucleotide in the
Lipolytic Responses of Fat to Epinephrine.
J. Biol. Chem. 240, 4515-4523; 1965
17. BUTCHER, R.W., J.G.T. SNEYD, C.T. PARK:
Effect of Insulin on Adenosine 3'-5'-Monophosphate in
the Rat Epididymal Fat Pad.
J. Biol. Chem. 241, 1651-1653; 1966
18. CANNON, W.B., A. ROSENBLUETH:
Automatic Neuroeffector Systems.
MacMillan Co., New York; 1937
19. CARLSON, L.A., B. PERNOW:
Studies on Blood Lipids during Exercise. I. Arterial
and Venous Plasma Concentrations of Unesterified Fatty
Acids.
J. Lab. Clin. Med. 53, 833; 1959
20. CLAUS, G., H. EBNER:
Grundlagen der Statistik.
Thun und Frankfurt am Main, 1979
21. DALE, H.H.:
On some Physiological Actions of Ergot.
J. Physiol. (London) 34, 163; 1906

22. DAY, J.L.:
The Metabolic Consequences of Adrenergic Blockade:
A Review.
Metabolism 24, 8, 987-996; 1975
23. DEACON, S.P.:
The Effects of Atenolol and Propranolol upon Lipolysis.
Br. J. Clin. Pharmacol. 5 (2), 123-125; 1978
24. DEACON, S.P., A. KARUNANAYAKE, D. BARNETT:
Acebutolol, Atenolol, and Propranolol and Metabolic
Responses to Acute Hypoglycaemia in Diabetics.
Br. Med. J. 2 (6097), 1255-1257; 1977
25. DIMSDALE, J.E., J. MOSS:
Plasma Catecholamines in Stress and Exercise.
JAMA, 243, 4, 340-342; 1980
26. DUNCOMBE, W.G.:
The Colorimetric Microdetermination of Long Chain Fatty
Acids.
Biochem. J. 88, 7; 1963
27. EPSTEIN, S.T.E., B.F. ROBINSON, R.L. KAHLER, E. BRAUNWALD:
Effects of Beta-Adrenergic Blockade upon the Cardiac
Responses to Maximal and Submaximal Exercise in Man.
J. Clin. Invest. 44, 1745; 1965
28. FEELY, J.:
Beta-Adrenoceptor-Blocking Drugs, Growth Hormone and
Acromegaly.
Postgrad. Med. J., 56 (654), 236-237; 1980
29. FLÜCKIGER, E.:
Regulation der Prolaktin Sekretion.
Gynäkologie 10, 62-65; 1977

30. FOLEY, J.E.:
6th Ann Meeting of the Am. College of Clinical Pharmacology.
April 27-28, 1978, San Francisco, Calif.
Clin. Res. 26 (3), S 91 A; 1978
31. FORBES, G., J. GALLUP, J. HURSH:
Estimation of Total Body Fat from Potassium-40 Content.
Science 133, 101; 1961
32. Forschungstabellen der Firma Schering.
33. FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Inst. AG Zürich, 106-125, 1975
34. FRANTZ, A.G.:
Prolactin.
in: de Groot (ed.) Endocrinology, New York - San Francisco - London, 1979
35. FRANZ, J.-W., F.W. LOHMANN:
Der Einfluss einer chronischen sogenannten kardioselektiven und nichtkardioselektiven β -Rezeptoren-Blockade auf den Blutdruck, die O_2 -Aufnahme und den Kohlenhydratstoffwechsel.
Z. Kardiologie 68, 503-509; 1979
36. FRANZ, J.-W., F.W. LOHMANN, G. KOCH, B. AGRAWAL:
Der Einfluss einer chronischen β -Rezeptorenblockade auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und deren hormonelle Regulation bei Hochdruckkranken.
Der deutsche Internistenkongress - Wiesbaden, 317; 1980
37. FRANZ, J.-W., F.W. LOHMANN, G. KOCH, L. RÖCKER:
Der Einfluss sogenannter kardioselektiver und nichtkardioselektiver β -Rezeptorenblocker auf den Stoffwechsel während ergometrischer Leistung bei Hypertoniepatienten.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 84, 813-816; 1978

38. GALBO, H., J.J. HOLST, N.J. CHRISTENSEN:
Glucagon and Plasma Catecholamine Responses to Graded
and Prolonged Exercise in Man.
J. Appl. Physiol. 38 (1), 70-76; 1975
39. GALTON, D.J.:
Plasma Fatty Acids and the Control of Lipolysis by
Catecholamines.
S. Afr. Med. J. 49, 465-468; 1975
40. GERICH, J., P. CRYER, R. RIZZA:
Hormonal Mechanisms in Acute Glucose counterregulation:
The Relative Roles of Glucagon, Epinephrine, Norepine-
phrine, Growth Hormone, and Cortisol.
Metabolism, Vol 29, No 11 Suppl 1, 1164-1175; 1980
41. GLICK, S.M., J. ROTH, R.S. YALOW, S.A. BERSON:
The Regulation of Growth Hormone Secretion.
Rec. Progr. Hormone Research 21, 241; 1965
42. GOLDBERG, R., B.I. JAFFE, I. BERSON, M. VAN AS, L. KURT,
H.C. SEFTEL:
Metabolic Responses to Selective Beta-Adrenergic Stimu-
lation in Man.
Postgrad. Med. J. 51, 53-58; 1975
43. GOODMAN, L.S., A. GILMANN:
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
5th Ed, 483-494; 1975
44. HANSEN, A.P.:
The Effect of Adrenergic Receptor Blockade on the
Exercise-Induced Serum Growth Hormone Rise in Normals
and Juvenile Diabetics.
J. Clin. Endocr. 33, 807-812; 1971

45. HAUSEN, M., W. MÄURER, I. THOMAS, A. ABLASSER, W. KÜBLER:
Simultane Bestimmung der Katecholamin- und Laktatkonzentrationen im peripher-venösen Plasma unter Ergometerbelastung.
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med.; 1980
46. HARTMANN, A.:
Vergleichende Untersuchungen der Wirkungen von Mepindolol, Propranolol und Placebo auf Kreislauf, Stoffwechsel und hormonelle Inkretion unter ergometrischer Belastung und Glucosegabe bei freiwilligen Versuchspersonen.
Inaugural-Dissertation, Berlin, 1982
47. HAVEL, R.J., A. NAIMARK, C.F. BORCHGREVINK:
Turnover Rates and Oxidation of Free Fatty Acids of Blood Plasma in Man during Exercise: Studies during Continuous Infusion of Palmitate-1-C¹⁴.
J. clin. Invest. 42, 1054; 1963
48. HENDRICKS, J.:
Der Einfluss des neuen, nicht-selektiven β -Rezeptorenblockers Mepindolol auf Kreislauf und Stoffwechsel gesunder, männlicher Probanden unter Ergometerbelastung.
Inaugural-Dissertation, Berlin, 1979
49. HUNNINGHAKE, D.B., D.L. AZARNOFF, D. WAXMANN:
The Effect of Butoxamine on Catecholamine Induced Metabolic Changes in Humans.
Clin. Pharmacol. Ther. 7, 470-476; 1966
50. IMURA, H., Y. KATO, M. IKEDA, M. MORIMOTO, M. YAWATA:
Effect of Adrenergic-Blocking or Stimulating Agents on Plasma Growth Hormone, Immunoreactive Insulin, and Blood Free Fatty Acid Levels in Man.
The Journal of Clinical Investigation 50, 1069-1079, 1971

51. JORFELDT, L., J. WAHREN:
Human Forearm Muscle Metabolism during Exercise.
V. Quantitative Aspects of Glucose Uptake and Lactate
Production during Prolonged Exercise.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26, 73; 1970
52. JUNGAS, R.L.:
Role of Cyclic-3'-5' AMP in the Responses of Adipose
Tissue to Insulin.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 56, 757-763; 1966
53. KAISER, G., G. WIEMER, J. DIETZ, M. HELLWICH, D. PALM:
Characterisation by Ligand-Binding of β -Adrenergic Re-
ceptors in Membranes from Red Blood Cells from Rats.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. R 5, 293; 1976
54. KATHER, H., B. SIMON:
Catecholamine Sensitive Adenylat Cyclase of Human Fat
Cell Ghosts. Characteristics of the GMP-P(NH)-Liganded
State.
Clin. Chim. Acta 73, 497; 1976
55. KAUL, A., E. OBERHAUSEN, H.D. ROEDLER, E. WERNER:
Interne Strahlenexposition durch K^{40} in:
Aurand, K., H. Brückner, O. Hug, W. Jacobi, A. Kaul,
H. Muth, H. Pohlit, W. Stahlkufen (Hrsg):
Die natürliche Strahlenexposition des Menschen.
Thieme Stuttgart, 1974
56. KEBABIEN, J.W., M. ZATZ, J.A. ROMERO, J. AXELROD:
Rapid Changes in Rat Pineal β -Adrenergic Receptors:
Alteration in o-(H) Alprenolol Binding and Adenylcyclase.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash. 72, 3735; 1975
57. KEUL, J., G. HUBER, W. KINDERMANN, P. BURMEISTER, K.G.
PETERSEN:
Die Wirkung eines neuartigen β -Rezeptorenblockers (Buni-
trolol) auf Kreislauf und Stoffwechsel unter extremen
Stressbedingungen.
Med. Welt 27 Bd. 9, 437-443

58. KINDERMANN, W., W.M. SCHMITT, G. BIRO, A. SCHNABEL:
Metabolismus und hormonelles Verhalten bei Körperarbeit
unter akuter Beta₁-Sympathikolyse.
Z. Kardiol. 70, 406-512; 1981
59. KITAMURA, K., C. JÖRGENSEN, F.L. GOBEL, H.L. TAYLOR,
Y. WANG:
Hemodynamic Correlates of Myocardial Oxygen Consumption
during Upright Exercise.
J. appl. Physiol. 32, 516; 1972
60. KRÜGER, K. SEN., K. KRÜGER JUN.:
Betasympatholytische Therapie funktioneller Herz-Kreis-
lauf-Störungen.
Therapie der Gegenwart 116, 1642; 1977
61. LABHART, A.:
Klinik der inneren Sekretion.
Berlin-Heidelberg-New York, 81 und 306; 1978
62. LANDS, A.M., A. ARNOLD, J.P. MCAULIFF, F.P. LUDUENA,
J.P. BROWN:
Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympatho-
mimetic Amines.
Nature 214, 597; 1967
63. LANG, E.:
Moderne Medizin 6, 16, 1042; 1978
64. LANGLEY, J.N.:
On the Reactions of Cells and of Nerve Endings to Certain
Poisons chiefly as Regards the Reactions of Striated
Muscle to Nicotine and to Curare.
J. Physiol. (London) 33, 374; 1905

66. LARSON, B.A., T.L. WILLIAMS, U.J. LEWIS, W.P. VAN DER LAAN:
Insulin Secretion from Pancreatic Islets: Effect of Growth Hormone and Related Proteins.
Diabetologia 15, 119-132; 1978
67. LEWIS, M.J., A. WILTON, G.V. GROOM, A.H. HENDERSON:
The Effect of Chronic Oxprenolol Therapy on Blood Prolactin, Growth Hormone, Renin, and Aldosterone Levels.
Br. J. Clin. Pharmacol. 8 (3), 279-281; 1979
68. LILAVIVAT, U., R.G. BRODOWS, R.G. CAMPBELL:
Adrenergic Influence on Glucocounterregulation in Man.
Diabetologia 20, 482-488; 1981
69. LILJENQUIST, J.E., U. KELLER, J.L. CHIASSON, A.D. CHERRINGTON:
Insulin and Glucagon Actions and Consequences of Derangements in Secretion.
in: De Groot (Ed) Endocrinology, New York-San Francisco-London, 981-996; 1979
70. LLOYD-MOSTYN, R.H., R.M. GOODFELLOW:
Maturity-Onset Diabetics. (Letter)
Brit. Med. Journ., 550; 1979
71. LOHMANN, F.W.:
Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch β -Rezeptoren-Blocker.
Klin. Wochenschr. 59, 49-57; 1981
72. LOUBATIÈRES, A., M.M. MARIANI, G. SOREL, L. SAVI:
The Action of β -Adrenergic Blocking and Stimulating Agents on Insulin Secretion. Characterization of the Type of β -Receptor.
Diabetologia 7, 127-132; 1971

73. LUNDBORG, P., H. ÅSTRÖM, C. BENGTSSON, L. FELLENIUS,
H. VON SCHENCK, L. SVENSSON, U. SMITH:
Effect of β -Adrenoceptor Blockade on Exercise Performance
and Metabolism.
Clin. Sci. 61 (3), 299-305; 1981
74. LYDTIN, H.:
Beta-Rezeptorenblocker.
Erg. Inn. Med. Kinderheilk. 30, 96; 1970
75. LYDTIN, H., G. LOHMÜLLER:
Beta-Rezeptorenblocker.
Aesopusverlag Lugano/München 1977
76. MAC LEOD, R.M.:
Influence of Norepinephrine and Catecholamine Depleting
Agents on the Synthesis and Release of Prolactin and
Growth Hormone.
Endocrinology 85, 916; 1969
77. MORAM, N.C., M.E. PERKINS:
Adrenergic Blockade of the Mammalian Heart by a
Dichloroanalogue of Isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 124, 223; 1958
78. MÖRICKE, R., H. MAREK:
Der Einfluß der β -Rezeptorenblocker Propranolol und
Talinolol auf die glukose-orziprenalininduzierte Insulin-
sekretion, die Glukosetoleranz und das Verhalten der un-
veresterten Freien Fettsäuren bei stoffwechselgesunden
Probanden.
Z. Gesamte Inn. Med. 36 (5), 263- 267; 1981
79. NAKAI, Y., H. IMURA, T. YOSHIMI, S. MATSAKURA:
Adrenergic Controlmechanism for the ACTH-Secretion in Man.
Acta Endocr. 74, 263-270; 1973

80. NILSSON, O.R., B. ANDERBERG, B.W. KARLBERG, B. KÅGEDAL:
Cortisol, Growth Hormone, and Prolactin Responses to
Insulin-Induced Hypoglycaemia in Hyperthyroid Patients
before and during Beta-Adrenoceptor Blockade.
Cli. Endocrinol. (Oxf.) 12 (6), 581-588; 1980
81. NOEL, G.L., H.K. SUH, J.G. STONE, A.G. FRANTZ:
Human Prolactin and Growth Hormone Release during Surgery
and other Conditions of Stress.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 840; 1972
82. OSTMANN, J., S. EFENDIC:
Catecholamines and Metabolism of Human Adipose Tissue.
Acta Med. Scand. 187, 471-476; 1970
83. PAGET, G.E.:
Carcinogenic Action of Pronethalol.
Br. Med. J. 2, 603; 1963
84. PORTE, D., JR.:
Beta Adrenergic Stimulation of Insulin Release in Man.
J. Clin. Invest. 46, 86; 1967
85. POWELL, C.E., I.H. SLATER:
Blocking of Inhibitory Adrenergic Receptors by a
Dichloroanalogue of Isoproterenol.
J. Pharmacol. 122, 480; 1958
86. PRICHARD, B.N.C., M.P.S. GILLAM:
Use of Propranolol (Inderal) in the Treatment of Hyper-
tension.
Brit. Med. J. 2, 725; 1964
87. RIZZA, R.A., P.E. CRYER, M.W. HAYMOND, J.E. GERICH:
Adrenergic Mechanisms of Catecholamine Action on Glucose
Homeostasis in Man.
Metabolism 29 (11 suppl. 1), 1155-1163; 1980

88. RJOSK, H.K., K. v. WERDER:
Prolaktin.
Kurzmonographie Sandoz, Nürnberg; 1980
89. RJOSK, H.K., K. v. WERDER, R. FAHLBUSCH:
Hyperprolaktinämische Amenorrhoe.
Geburtsh. Frauenheilk. 36, 575; 1976
90. RÖNN, O., E. FELLENIUS, C. GRAFFNER, G. JOHANSSON,
P. LUNDBERG, L. SVENSSON:
Metabolic and Haemodynamic Effects and Pharmacokinetics
of a New Selective β_1 -Adrenoceptor Agonist, Prenalterol,
in Man.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 17, 81-86; 1980
91. ROESSLER, G.S., B.G. DUNAVANT:
Comparative Evaluation of a Whole-Body Counter Potassium-
40 Method for Measuring Lean Body Mass.
Am. J. Clin. Nutr. Vol. 20, 1171-1178; 1967
92. RUBENSTEIN, A.H.:
Insulin, Proinsulin and C-Peptide: Secretion, Metabolism
and Regulation in Health and Disease.
in: De Groot (Ed), Endocrinology, New York-San Francisco-
London, 951-957; 1979
93. RUHMANN-WENNHOLD, A., D.H. NELSON:
Pituitary Adrenocorticotropin.
in: De Groot (Ed), Endocrinology, New York-San Francisco-
London, 133; 1979
94. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York; 1972

95. SAITOH, Y., K. ITAYA, M. VI:
Adrenergic Alpha-Receptor Mediated Stimulation of the
Glucose Utilisation by Isolated Rat Diaphragm.
Biochim. Biophys. Acta, 993-997; 1979
96. SCHMIDT, F.H.:
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose
nebeneinander.
Klin. Wschr. 39, 1244; 1961
97. SCHÖNBERGER, W., W. GRIMM, R. ZIEGLER:
Verbesserung der Wachstumshormonstimulation mit L-Dopa/
L-Carbidopa durch gleichzeitige Gabe von Propranolol.
Dtsch. Med. Wschr. 104, 1811-1813; 1979
98. SCHÜREN, K.P., D. PALM:
Beta-Rezeptorenblocker.
DBÄ 7, 341-353; 1981
99. SHERLINE, P., A. LYNCH, W.H. GLINSMANN:
Cyclic AMP and Adrenergic Receptor Control of Rat Liver
Glycogen Metabolism.
Endocrinology 91, 680-690; 1972
100. SIEGENTHALER, W., R. BECKERHOFF:
Nebennierenmark.
in: Siegenthaler, W. (Hrsg.), Klinische Pathophysiologie
Thieme Stuttgart, 363; 1975
101. SINHA, V.N.:
A Homologous Radioimmunoassay for Human Prolactin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 509; 1973
102. SMITH, U.:
Metabolische Effekte der β -Blocker.
aus: Selektiv β -blockad vid kardiovaskulär sjukdom,
A. Lindgren & Söner AB; 1978

103. SUTHERLAND, E.W., G.A. ROBISON, R.W. BUTCHER:
Some Aspects of the Biological Role of Adenosine 3'-5'-
Monophosphate (Cyclic AMP).
Circulation 37, 279; 1968
104. SUTTON, J.R., N.L. JONES, C.T. TOEWS:
Growth Hormone Secretion in Acid-Base Alterations at
Rest and during Exercise.
Clin. Sci. and Mol. Med. 50, 241-247; 1976
105. TAI, T.-Y., S. PEK:
Direct Stimulation by Growth Hormone of Glucagon and
Insulin Release from Isolated Rat Pancreas.
Endocrinology 99, 669; 1976
106. VIZI, E.S., G. PAGATSA, A. KALDOR:
On Sympathetic Regulation of Carbohydrate Metabolism
in the Liver.
J. Pharm. Pharmacol. 17, 805; 1965
107. WAAL-MANNING, H.:
Hypertension: Which Beta-Blocker?
Drugs 12, 412-441; 1976
108. WAHREN, J.:
Metabolic Adaption to Physical Exercise in Man.
in: De Groot (Ed), Endocrinology, New York-San Francisco-
London, 1911-1926; 1979
109. WICKLMAYR, M., G. DIETZE, I. BÖTTGER, H. MEHNERT:
Untersuchungen zur Insulinsensitivität von Leber und
Muskulatur des Menschen.
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 993-997; 1979
110. WILLIAM-OLSON, T., E. FELLENIUS, P. BJÖRNTORP, U. SMITH:
Differences in Metabolic Responses to Beta-Adrenergic
Stimulation after Propranolol or Metoprolol Administration.
Acta Med. Scand. 205, 201-206; 1979

111. WOOLF, P.D., L.A. LEE, W.F. LEEBAW:
Hypoglycaemia as a Provocative Test of Prolactin Release.
Metabolism 27, 7, 869-877; 1978
112. YALOW, R.S., S.A. BERSON:
Immunoassays of Endogenous Insulin in Man.
J. Clin. Invest. 39, 1157-1175; 1960
113. YOUNG, J.B., L. LANDSBERG:
Catecholamines and the Sympathoadrenal System: The Regulation of Metabolism.
in: S. H. Ingbar (Ed), Contemporary Endocrinology New York-London, 260; 1979
114. YOUNG, J.G., L. LANDSBERG:
Catecholamines and the Regulation of Hormone Secretion.
Clin. Endocrinol. Metab. 6, 657-695; 1977
115. ZILKER, TH., A. SCHNELLE, A. SCHINZ, G. KLEIN, P. BOTTERMANN:
Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselwirkungen von Metoprolol und Alprenolol unter beta-adrenerger Stimulation mit Isoproterenol am Stoffwechselgesunden.
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 1163-1165; 1978

L E B E N S L A U F

Als Tochter des Dipl.-Ing. für Elektrotechnik Peter Krüger und seiner Ehefrau, der Zahntechnikerin und späteren Zahnärztin Gertrud Krüger, geb. Witte, wurde ich, Elisabeth Katharina Gertrud Krüger am 9. März 1956 in Berlin geboren.

Vom April 1962 bis 1966 besuchte ich die Bonhoeffer-Grundschule in Berlin-Charlottenburg, ab 1966 die, in demselben Stadtbezirk gelegene, Steuben-Grundschule, um dort Latein als 1. Fremdsprache zu erlernen. 1968 erfolgte der Wechsel auf den altsprachlichen Zweig der Erich-Hoepner-Oberschule in Berlin-Charlottenburg. Dort legte ich im Dezember 1974 die Reifeprüfung ab.

Nach im März 1975 erlangter Zulassung begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin im April 1975 und führte es dort ohne Unterbrechung bis 1981 durch. Im März 1977 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 1978 den 1. Abschnitt und im März 1980 den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Den schriftlichen Teil des 3. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung absolvierte ich im April 1981, den mündlichen Teil dieser Prüfung im Mai 1981, woraufhin ich im Juni 1981 die Approbation als Ärztin erhielt.

Im Juli 1981 begann meine einjährige Assistenz-ärztliche Tätigkeit im Pathologischen Institut des Städtischen Wenckebach Krankenhauses in Berlin-Tempelhof. Anschließend arbeitete ich ein halbes Jahr in der Röntgenologischen und Nuklearmedizinischen Abteilung desselben Hauses. Seit Januar 1983 bin ich als Assistenz-Ärztin in der Geburtshilflichen und Gynäkologischen Abteilung des St. Gertrauden Krankenhauses in Berlin-Wilmersdorf tätig.

D A N K S A G U N G

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff für die Überlassung des Themas und insbesondere für seine stets großzügige und zeitintensive Unterstützung bei der Bewältigung aller im Rahmen dieser Arbeit aufgetretenen Schwierigkeiten.

Frau S. Fassnacht danke ich herzlich für ihre erfahrene Assistenz bei der Durchführung der Ergometrien.

Nicht weniger danke ich Frau M. Müller für die sorgfältige Bestimmung der hGH-, Cortisol- und Prolaktinkonzentrationen.

Des weiteren habe ich Herrn Ass.-Prof. Dr. W. Hopfenmüller sowie Herrn Augustin vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation für ihre Hilfe bei der Erarbeitung und Auswertung der Statistik zu danken.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr.-Ing. P. Koeppe für seine Erlaubnis, mit Hilfe des Ganzkörperzählers die LBM unserer Probanden zu bestimmen. Frau B. Schulz gilt der Dank für die Durchführung dieser Messungen.

Frau S. Mansius danke ich für das sorgsame Schreiben des Manuskriptes.

Nicht zuletzt habe ich besonders den Probanden, die sich freiwillig für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt haben, zu danken.

Abschließend möchte ich allen Mitarbeitern der Fett- und Stoffwechselambulanz des Klinikum Charlottenburg von Herzen für ihre allzeitige Hilfsbereitschaft, freundliche Unterstützung und vor allem für die menschliche Zuwendung, die sie mir zuteil werden ließen, danken.

